UNIVERSITÉ DE REIMS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Année 1970 N° 6

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Philippe RITTER

Ancien Externe du Centre Hospitalier et Universitaire de Reims

Né le 22 Août 1943 à REIMS (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 5 MAI 1970

Contribution à l'étude de l'Atrophie diffuse de l'intestin grêle avec stéatorrhée chez le Diabétique A propos d'une observation

Président : Monsieur Henri GEOFFROY, Professeur

UNIVERSITÉ DE REIMS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Année 1970 N° 6

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Philippe RITTER

Ancien Externe du Centre Hospitalier et Universitaire de Reims

Né le 22 Août 1943 à REIMS (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le : 5 MAI 1970

Contribution à l'étude de l'Atrophie diffuse de l'intestin grêle avec stéatorrhée chez le Diabétique A propos d'une observation

Président : Monsieur Henri GEOFFROY, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims..... M. R. FRANQUET

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims..... M. L. VILDE

Professeurs honoraires..... MM. A. JACQUINET, M. LEULIER, R. LEFEVRE

DOYEN : M. H. EZES

ASSESSEUR : M. J. LE MEN

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
M. AUROUSSEAU.....	Pharmacodynamie
J. BASTIEN.....	Clinique chirurgicale
J. BOREL.....	Biochimie médicale
G. DROPSY.....	Bactério-Parasito-Virologie
J. M. DUBOIS-DE-MONTREYNAUD.....	Pathologie expérimentale
H. EZES.....	Clinique obstétricale
M. FANDRE.....	Clinique de Pédiatrie et de puériculture
H. GEOFFROY.....	Pathologie médicale
J. LE MEN.....	Pharmacie chimique
J. LEVY.....	Pharmacie galénique
M. MEYNARD.....	Pathologie chirurgicale
P. QUEREUX.....	Anatomie
M. QUIRIN.....	Matière médicale
J. VALEYRE.....	Biophysique médicale
L. VILDE.....	Clinique médicale
D. ZAGURY.....	Histologie - Embryologie

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM.	
T. CAULET.....	Anatomie pathologique
R. NATAP.....	Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

G. BOFFA	Biochimie médicale
H. CHOISY	Pharmacologie
R. DOURIS	Physique
J. DUCHENNE	Microbiologie
P. GAUGE	Physiologie
Y. GERARD	Chirurgie générale
G. PETIT-MAIRE	Hygiène, Médecine Préventive et Médecine du Travail
J. RISTELHUEBER	Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

MM.

M. JACQUET	Anatomie Pathologique
R. LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

J. BOY	Hématologie
A. CATTAN	Cancérologie
J. CLAUDE	Toxicologie
R. COFFIN	Pédiatrie
J. GOUGEON	Médecine générale
M. HARDEL	Cardiologie
G. LEDOUBLE	Chimie minérale
M. LEUTENEGGER	Médecine générale
J. MORICE	Neuro-Psychiatrie
L. OLIVIER (Mlle)	Pharmacie galénique
G. PASCALIS	Neuro-Psychiatrie
J. RENDOING (Mlle)	Anesthésiologie
J. RIVES	Chirurgie générale
M. SEGAL	Electroradiologie

Secrétaire de la Faculté	M.R. DOHAIN
Bibliothécaire	Mme J. PITHOIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0016

Par délibération en date du 9 février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A Monsieur le Professeur Henri GEOFFROY

Professeur Titulaire de la Chaire de Pathologie Médicale
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service au Centre Hospitalier Universitaire

Qui nous a fait le grand honneur de
présider notre jury de thèse.

Nous le prions d'accepter nos très
respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur Pierre GERMAIN

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service au Centre Hospitalier Universitaire de Reims

Chargé de Cours à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Qui, après nous avoir accueilli à deux deux reprises dans son service a inspiré, guidé la rédaction de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sentiments dévoués et de notre vive gratitude pour la bienveillante sollicitude et l'enseignement formateur qu'il nous a prodigués.

A nos juges

Monsieur le Professeur Michel FANDRE

Professeur Titulaire de la Chaire de Clinique de Pédiatrie
et de Puériculture à la Faculté Mixte de Médecine et de
Pharmacie.
Médecin des Hôpitaux.
Médecin à l'American Mémorial Hospital
(Centre Hospitalier Universitaire de Reims)

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance pour l'enseignement et l'aide bienveillante qu'il nous a toujours prodigués.

Monsieur le Professeur Pierre Fernand CECCALDI

Professeur sans chaire de Médecine Légale, Droit Médical
et Déontologie à la Faculté de Médecine de Paris.
Directeur du Laboratoire de l'Idendité Judiciaire.
Chevalier de la Légion d'Honneur.
Officier de l'Ordre du Mérite.

Qui nous a fait le grand Honneur de faire partie de notre jury.

Nous le prions d'accepter nos sincères remerciements et l'expression de notre vive gratitude.

Monsieur le Professeur Julien MORICE

Maître de Conférences Agrégé de Neuro-Psychiatrie
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims
Médecin des Hôpitaux
Chef du Service de Neuro-Psychiatrie et d'explorations
fonctionnelles du système nerveux au Centre hospitalier
universitaire.

Que cette thèse soit pour nous l'occasion de lui manifester notre gratitude et notre respectueux attachement pour l'acceuil amical qu'il nous a toujours réservé.

A Monsieur le Professeur René FRANQUET

Directeur Honoraire de l'Ecole de plein exercice
de Médecine et de Pharmacie de Reims
Professeur Honoraire de Pathologie Interne
Officier de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre National du Mérite
Commandeur de l'Ordre des Palmes académiques
Croix de guerre 1914-1918, 1939-1944.

A Monsieur le Docteur Roger FESNEAU

Chef de Service du Centre Régional de lutte contre le cancer
Médecin expert national en Médecine Légale
Chargé de Cours de Médecine Légale, Droit Médical et
Déontologie à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
de Reims.

Qui nous ont apporté leurs conseils et leur aide précieuse dans la voie que nous avons choisie.

Nous les prions d'accepter nos respectueux remerciements et l'assurance de notre sincère reconnaissance.

A nos Maîtres du Centre Hospitalier Universitaire de Reims,
Messieurs :

Le Professeur M. FANDRE
Le Docteur P. GERMAIN
Le Docteur P. GIRARD
Le Professeur J. MORICE
Le Docteur A. PERRIN
Le Professeur J. RIVES
Le Professeur L. VILDE

A nos Maîtres de l'Unité d'Enseignement et de Recherches
de Médecine Légale,
Messieurs :

Le Professeur P.F. CECCALDI
Le Professeur A. DEHOUVE
Le Professeur L. DEROBERT
Le Professeur E. FOURNIER
Le Professeur A. HADENGUE

A nos Maîtres de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
de Reims.

En témoignage de notre gratitude.

A Madame J. PITHOIS

A Mademoiselle LE CORRE

Bibliothécaires

Qui nous ont aidé dans nos recherches bibliographiques

A Monsieur Denis GERMAIN

Laboratoire de Photologie
du Centre Hospitalier Universitaire de Reims

Qui nous a permis de réaliser les documents iconographiques de ce travail.

Avec nos remerciements.

A ma Femme

A mes Parents

A ma Famille

A mes Amis

Nous dédions ce travail.

INTRODUCTION

-:-:-:-:-:-:-:-:-

HISTORIQUE

-:-:-:-:-:-

La première description de diarrhée chronique semble appartenir à la pathologie tropicale. La première affection de ce groupe nosologique fut décrite à Java, en 1880, par VAN DER BURG, sous le nom de INDISHE SPRUW, du mot javanais "spruw" signifiant aphte. Cette affection comporte en effet habituellement des lésions buccales.

Auparavant déjà, WILHELM TEN THYNE, en 1687, VINCENT KETELAER, en 1699, JOHN BIECKNELL, en 1737 (Amérique), HILLARY en 1766 (aux Barbades), avaient étudié cette affection.

Cette sprue tropicale fut ensuite étudiée aux Indes Néerlandaises, aux Indes Anglaises, en Indochine (où les médecins militaires français l'appellent "diarrhée de Cochinchine"), en Amérique, au Mexique, aux Antilles, aux Philippines.

C'est en 1888 que GEE (74) décrit "la maladie coeliaque chez l'enfant", étudiée ensuite en 1908 par HERTER et en 1909 par HUBNER ; mais on doit à CHEADLE (1903) d'avoir découvert le stigmate coprologique caractéristique de cette affection : la présence de graisses dans les selles.

En 1913, JUSTI remarque à l'autopsie d'un malade atteint de sprue des villosités épaisses, courtes et enflées contenant de nombreuses cellules inflammatoires.

BAHR, sur sept autopsies pratiquées dans des sprues à Ceylan entre 1912 et 1914, décrit dans cinq cas un raccourcissement et une fusion apparente des villosités. Ces données sont confirmées par MACKIE et FAIRLEY en 1928 et ces auteurs admettent que la sprue répond à une cause proprement intestinale.

Déjà, en 1927, HOLST-LEHNDORFF-MAUTNER avaient montré les déformations du squelette propres à ce syndrome.

En 1932, HESS THAYSEN de Copenhague, à la suite de la description en Europe de quelques cas isolés, à cette époque, de sprue, apparus en foyers tempérés, regroupe sous le nom de stéatorrhées idiopathiques trois affections jusqu'ici décrites isolément où la présence de graisses dans les selles est commune aux trois : sprue tropicale, sprue non tropicale, maladie cœliaque. Mais il considère les constatations anatomopathologiques antérieures comme des artefacts post mortem et affirme que l'intestin grêle est normal dans la sprue.

HOLMES-CAMP, en 1934, PENDERGRASS, en 1935, font les premières descriptions des anomalies radiologiques de l'intestin grêle au cours de ces affections.

De nouveaux cas de sprue sont publiés dans les pays européens : BENNETT, HUNTER, VAUGAN, HANSEN VON STAA, MARKOFF, ANGIER, dans les années 1936.

L'étude de la maladie cœliaque de son côté se complète avec les travaux de FRANCONI (1928), PARSON (1932), DUBOIS (Bruxelles, 1939).

En 1939, FRAZER (70) et son école, fait progresser la physiologie de l'absorption intestinale en proposant la théorie microparticulaire de l'absorption lipidique.

En 1940, à Paris, Jacques LAFON, dans sa thèse, fait le point en une synthèse complète, des connaissances présentes sur la sprue nostras. Il insiste en particulier sur les troubles d'avitaminose couramment observés.

En 1941, MANSON et BAHR réaffirment les anomalies anatomopathologiques du grêle dans la sprue tropicale, dont GOLDEN ROSS complète l'étude en 1945.

En 1946, COOKE (46) et ses collaborateurs, à la suite de travaux sur l'absorption intestinale des graisses, affirment que la stéatorrhée est

due à un trouble de l'absorption intestinale.

En 1947, à Porto-Rico, sur seize cas de sprue, KOPPISH trouve à l'anatomie pathologique, un raccourcissement, un aplatissement des villosités et une augmentation des cellules plasmocytaires dans le chorion.

ADLESBERG et SHEIN signalent l'aplatissement et la tendance à la fusion des villosités. ADLESBERG et MINES affirment peu après que les modifications des villosités sont l'élément essentiel de la sprue et entraînent les troubles de l'absorption.

En juin 1950, à la Société Belge de Gastro-Entérologie, les gastro-entérologues belges ont rassemblé les connaissances sur les "diarrhées graisseuses idiopathiques".

A vrai dire, ce sont les travaux de l'école hollandaise qui ont été l'élément moteur de cette recherche ; depuis la première constatation de DICKE, en 1950, incriminant le rôle du froment, à l'origine des troubles observés jusqu'à l'isolement du rôle pathologique du gluten de ce froment par VAN DE KAMER, en 1953.

Depuis, c'est de l'autre côté de l'Atlantique que de nombreux travaux ont été menés sur la physiologie et la pathologie de l'intestin grêle. La physiologie de l'absorption est de mieux en mieux connue, en particulier grâce au marquage radioactif. Les principaux auteurs de ces travaux sont : BORGSTOM B. (24) (25), DAHLQUIST A., CRANE C. W. et CRANE R. K. (50) (51) (52), ISSELBACHER K. J., SAUNDERS S. J., RUBIN C. E. (113) (114) (115) (116) (117).

En France, après 1960, on trouve dans la littérature des études de physiologie de l'intestin grêle sous la plume de CLEMENT G. (44)(1964), ETIENNE (65) (1965), FERRIER J. P., BONFILS (1965) (66), LE QUINTREC Y., BERNIER J. J., LAMBLINGA.(92) (1966), CERF M. (41), DEBRAY Ch. (53) (54), BERTIN et MARCHE Cl. (1966), MAINGUET (99) (1966), MODIGLIANI (103) (1967).

Au plan de la clinique, de l'exploration fonctionnelle, on trouve surtout, dans la littérature anglosaxonne les noms d'ADLESBERG et collaborateurs (SHEIN et MINES) (1) (2) en 1953, 1957, 1959 et plus récemment COOKE (46) en 1958, WEIJERS (135), VAN DE KAMER J.H. (135), DI SANT-AGNESE P.A. (59), BOCKUS H.L. (1964, 1966, 1967) (22), BADENOCH J. et CALLENDER (métabolisme ferrique) (6).

Les progrès essentiels dans la compréhension de la pathologie de l'intestin grêle vont venir de l'étude de la muqueuse du grêle, macroscopique et microscopique, soit après autopsie ou prélèvements opératoires au début, soit surtout actuellement sur prélèvements de biopsie per orale.

Déjà en 1947, KOPPISH, ADLESBERG et collaborateurs avaient noté des modifications des villosités au cours de la sprue, comme nous l'avons vu plus haut. En 1951, MILANES fait la première description d'une muqueuse jéjunale de sprue tropicale prélevée chirurgicalement.

En 1954, PAULLEY pratique une nouvelle biopsie jéjunale chirurgicale lors d'une stéatorrhée idiopathique et retrouve l'aspect en mosaïque et l'infiltration plasmocytaire. Des faits concordants furent apportés par les biopsies de BUTTER WORTH, PEREZ SANTIAGO, DONIACH (33). En 1956, Madame SHINER (123) publie les premiers résultats de biopsies per orale.

Depuis lors cette technique a été largement employée par de nombreux auteurs. RUBIN (115) en 1965, publie une statistique de plus de mille biopsies, et étudie avec JEFFRIES et DOBBINS ses prélèvements en microscopie électronique.

En France, J.J. BERNIER, en 1967, rapporte l'étude de sept cas d'atrophie de l'intestin grêle. (DHUMEAUX, ERLINGER, RAMBAUD et J.J. BERNIER : étude anatomo-pathologique de sept cas d'atrophie. J.C. BOGNEL, C. BOGNEL et J.J. BERNIER : étude histo-enzymologique de trois cas d'atrophie) (12) (13) (14).

Dans le service de Charles DEBRAY ont été pratiquées six cents séances de biopsie totalisant sensiblement 2 000 prélèvements. Ces études ont été menées par Ch. DEBRAY, Cl. MARCHE, CERF, DUPUY.

Ce dernier a rédigé en 1968 une thèse sur la "biopsie de la muqueuse jéjunale - état normal et atrophie villositaire - corrélations avec l'absorption normale et pathologique" (63).

C'est dans le service du Professeur Ch. DEBRAY qu'a été effectuée la biopsie per orale de notre malade.

Nous avons fait un large emprunt à ces travaux français.

MALABSORPTION - MALDIGESTION

L'ATROPHIE DIFFUSE DE L'INTESTIN GRELE

ET LES STEATORRHEES D'AUTRE ORIGINE

-:-:-:-:-:-:-

Selon ADLESBERG (1), "la stéatorrhée est définie par l'excrétion dans les selles de quantités anormalement élevées de graisses. Elle ne constitue qu'un symptome dont la constatation épisodique peut être assez banale mais, lorsqu'elle est permanente, elle représente le dénominateur commun d'un certain nombre d'états pathologiques de l'absorption intestinale dont on réunit l'étude sous le vocable de stéatorrhée. Les travaux récents tendent à lui apporter un synonyme sous le terme plus large de "Syndrome de malabsorption intestinale".

Cette définition a le défaut d'associer étroitement Malabsorption et Stéatorrhée. S'il est bien évident que celle-ci est une des principales traductions de celle-là, il est d'autres causes de stéatorrhée, en particulier celles en rapport avec des maldigestions, qu'elles soient d'origine gastrique, pancréatique ou biliaire.

C'est probablement parce que cette distinction entre maldigestion et malabsorption est difficile que la pathologie du grêle est restée jusqu'à ces dernières années assez obscure.

Nous empruntons à DEBRAY et CERF (53) un tableau des éléments permettant de différencier malabsorption et maldigestion.

Fonction étudiée	Malabsorption (grêle)	Maldigestion (gastrique)
Absorption du d-xylose	Diminuée	Normale
Absorption des graisses neutres	Diminuée	Normale
Absorption des acides gras	Diminuée	Normale
Digestion des protides (coprologie)	Imprécise. Exsudation protidique fréquente.	Pas d'attaque de conjonctif cru
Absorption de la Vitamine B 12	Diminuée en cas d'atteinte iléale	Diminuée ou absente (Biermer) (gastrectomie)
Absorption du fer	Diminuée en cas d'atteinte jéjunale	Diminuée
Présence de sels biliaires dans l'intestin	Normale	Normale
Enzymes pancréatiques (dosage sur le liquide duodénal)	Normaux	Normaux
Biopsie muqueuse du grêle	Pathologique	Normale
Biopsie muqueuse gastrique	Normale	Atrophie parfois
Données radiologiques	"grêle fonctionnel", parfois anomalies anatomiques (sténoses - Crohn)	
Antécédents	Parfois résection du grêle	Parfois gastrectomie
Complet hépatique	Normal	Normal

Fonction étudiée	Maldigestion (pancréatique)	Maldigestion (biliaire)
Absorption du d-xylose	Normale	Normale
Absorption des graisses neutres	Diminuée	Diminuée
Absorption des acides gras	Normale	Normale
Digestion des protides (coprologie)	Pas d'attaque des fibres musculaires	Normale
Absorption de la Vitamine B 12	Normale	Normale
Absorption du fer	Normale	Normale
Présence de sels biliaires dans l'intestin	Normale	Diminuée
Enzymes pancréatiques (dosage sur le liquide duodénal)	Diminués	Normaux
Biopsie muqueuse du grêle	Normale	Normale
Biopsie muqueuse gastrique	Normale	Normale
Données radiologiques	Calcifications pancréatiques (inconstantes)	
Antécédents	Parfois gastrectomie	
Complet hépatique	Normal	Obstacle biliaire ou atteinte hépatique

Afin de mieux saisir les différences entre les malabsorptions par anomalies du grêle et les maldigestions d'origines diverses, nous exposerons brièvement les principales caractéristiques des différents troubles observés en les rapportant à leurs causes organiques en fonction des viscères atteints. Nous retiendrons que dans les diverses éventualités étudiées, la stéatorrhée demeure le signe majeur de l'anomalie digestive.

I - LES STEATORRHEES PAR MALDIGESTION (7) (9) (16)

1 - Maldigestions gastriques

a) Dans la maladie de Biermer et les séquelles de gastrectomies (surtout totales), outre la maldigestion due à l'achylie, peuvent exister des phénomènes de malabsorption :

. de la Vitamine B12 (par absence du facteur intrinsèque).

. des glucides et lipides, soit par jéjunite interstitielle ou atrophique, soit par prolifération microbienne sensible à l'antibiothérapie.

b) Dans le syndrome de Zollinger-Ellison, l'hypersécrétion gastrique chlorhydrique entraîne une irritation du grêle, cause de maldigestion, mais pouvant aboutir à une atrophie des villosités, cause de malabsorption.

2 - Maldigestion pancréatique

Qu'il s'agisse de lithiase, de cancer, de pancréatite chronique, de pancréatectomie parfois, la diminution des enzymes pancréatiques (dosés dans le liquide de tubage duodénal) est cause de maldigestion.

3) Maldigestion d'origine biliaire

a) Les ictères par rétention, quelle que soit leur origine, gênent la formation des micelles par carence en sels biliaires d'où une diarrhée par maldigestion des lipides.

b) Certaines maladies hépatiques comme les cirrhoses, peuvent être responsables de diarrhée de mécanisme mixte où à la diminution des sels biliaires s'ajoutent un oedème intestinal, une jéjunite, des proliférations bactériennes, un ralentissement circulatoire par stase veineuse ; ces phénomènes sont à l'origine d'une véritable malabsorption s'ajoutant à la maldigestion.

II - LES STEATORRHEES PAR MALABSORPTION

(22) (76) (129) (133)

1 - Stéatorrhées secondaires à des lésions anatomiques du grêle

a) Exérèse chirurgicale. (29)

b) Certaines maladies de Crohn et certaines tuberculoses du grêle.

c) Anses borgnes et diverticules jéjunaux peuvent entraîner une malabsorption, principalement de vitamines B12 et d'acide folique, par prolifération microbienne.

2 - Stéatorrhées en rapport avec une irritation de la muqueuse

a) soit d'origine bactérienne ou mycosique, avec présence de germes pathogènes, de levures, à la coproculture et action bénéfique des antibiotiques.

b) soit d'origine parasitaire : les ankylostomes et surtout les guardias ont été incriminés par certains auteurs.

c) soit d'origine thérapeutique : la néomycine et les tétracyclines peuvent déclencher des malabsorptions transitoires, le triparanol, les drogues alkylantes également.

3 - Stéatorrhées résultant d'une atteinte générale de l'organisme

a) Le diabète peut être la cause de malabsorption de mécanisme obscur : dysmicrobisme, ou insuffisance pancréatique externe associée, ou atteinte névritique des fibres motrices de l'intestin.

b) Agammaglobulinémie) Deux maladies exceptionnelles s'accompagnant de diarrhée avec malabsorption de mécanisme discuté.

c) Acanthocytose)

4 - Stéatorrhées par trouble de la motricité et de la circulation intestinale.

Elles sont mal connues, souvent incomplètes, découvertes le plus souvent grâce aux examens paracliniques.

5 - Stéatorrhées par lésions pariétales du grêle

On peut les diviser en deux groupes selon que la lésion concerne la muqueuse ou la sous muqueuse.

- Par atteinte de la sous muqueuse :

a) Le chef de file des malabsorptions par atteinte de la sous muqueuse est la maladie de Whipple (35) (85). Elle associe dans sa phase d'état une stéatorrhée, un tableau de cachexie s'accompagnant fréquemment de polyarthrite et d'adénopathies périphériques et mésentériques. L'in-

térêt en est que l'agent pathogène a pu être isolé. Il s'agit de corynebacterium anaerobium. Cette corynebactérie est sensible aux antibiotiques, ce qui a transformé le pronostic de cette maladie autrefois fatale.

b) L'amyloïdose, qu'elle soit primitive ou secondaire, peut être à l'origine d'un syndrome de malabsorption vraisemblablement par infiltration du chorion et des vaisseaux sous muqueux par la substance amyloïde.

c) La sclérodermie s'accompagne dans 50 % des cas d'un syndrome de malabsorption.

d) La lymphomatose digestive diffuse : la malabsorption y paraît due à l'envahissement de la sous muqueuse par le processus lymphomateux et à l'obstruction des lymphatiques.

e) Mastocytose : la malabsorption y serait due à l'infiltration de la sous muqueuse par les mastocytes.

f) Lipodystrophie mésentérico jéjunale. Il pourrait s'agir, selon certains auteurs, de formes atypiques de la maladie de Whipple.

- Par atteinte de la muqueuse :

Ce groupe comprend principalement :

a) La sprue tropicale (61). Elle est à l'origine de la notion de stéatorrhée du grêle et a été à l'origine des travaux sur les syndromes de malabsorption. Elle est caractérisée par les lésions buccales (aphte et glossite atrophique), les lésions gastriques (atrophie de la muqueuse).

L'étiologie en est encore mystérieuse. Le régime sans gluten paraît inefficace dans la sprue tropicale qui, de ce fait ne peut être rapprochée pathogéniquement de la maladie coeliaque et de la sprue non tropicale.

b) La sprue Nostras et la maladie coeliaque de l'enfant de pathogénie identique.

c) On peut citer en outre les malabsorptions par :

. Carences en diholosidases

. Malabsorption élective de la Vitamine B 12

. Les Malabsorptions des acides aminés.

La complexité, la diversité, parfois l'intrication des causes d'une stéatorrhée que cette brève revue nous permet d'entrevoir, exigent une enquête minutieuse, clinique, biologique, anatomopathologique et radiologique.

PROBLEMES PATHOGENIQUES CONCERNANT LE SYNDROME COELIAQUE

ET LA STEATORRHEE IDIOPATHIQUE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous avons vu quelle était la place de ces deux affections dans le cadre des stéatorrhées d'autre origine.

La plupart des auteurs qui se sont intéressés au syndrome de malabsorption semblent s'accorder pour associer syndrome coeliaque et stéatorrhée idiopathique de l'adulte et en faire un même syndrome d'intolérance au gluten. Cependant certains auteurs comme PINK et CREAMER (109) ont mis en évidence que certaines sprues non tropicales répondaient mal au régime sans gluten : sur 54 malades au régime sans gluten, 30 % répondirent mal au régime. Les auteurs ont classé ces 30 % (16 malades) en trois groupes. Cinq malades se sont aggravés malgré le régime (aggravation plus ou moins enrayée par la corticothérapie). Trois ont évolué de façon chronique (mais ils présentaient une atteinte pancréatique surajoutée). Huit n'ont répondu que partiellement au régime sans gluten.

Par ailleurs, d'autres auteurs ont démontré que certaines atrophies partielles d'autre origine, secondaires à une lésion connue d'une part, un certain nombre de sprues tropicales d'autre part, étaient améliorées par le régime sans gluten. Il n'en reste pas moins vrai que, malgré ces restrictions, l'intolérance au gluten semble à l'origine de ce groupe d'affections.

Le gluten est une protéine complexe qui se rencontre dans les dérivés du blé et du seigle. L'extraction par l'alcool conduit à la gliadine. L'hydrolyse acide conduit à l'hydrolysat acide complet. L'hydrolyse peptique et trypsique conduit aux fractions III (et III AF après autoclave et ultracentrifugation), et VII (après incubation avec un extrait de membrane de muqueuse intestinale).

Les effets de ces différentes fractions sont étudiés par FRAZER (70) sur des sujets atteints de sprue et améliorés par le régime sans gluten.

Tableau extrait de l'article de FRAZER

Effets sur les patients atteints de sprue mais normalisés par le régime sans gluten	Gluten ou gliadine	Fraction III	Fraction III AF	Fraction V II
Retour de la stéatorrhée	+	+	+	-
Nouvelles lésions muqueuses	+	0	0	0
Diminution de l'absorption du xylose	0	0	+	0
Augmentation du taux des anticorps circulants	+	+	O	-

+ positif - négatif 0 non testé

Le mode d'action du gluten est encore actuellement inconnu et les auteurs en sont réduits aux hypothèses (31) (80). Deux semblent prévaloir, dans la littérature, qui sont rapportées par RUBIN et COLL (Journal of Clinical investigation, vol. 44, n° 3, 1965) (118).

La première est que le syndrome coeliaque et la sprue idiopathique sont le résultat d'une erreur innée du métabolisme, qui pourrait être due à un ou plusieurs déficits enzymatiques génétiquement transmis.

C'est ainsi qu'ADLESBERG (1) écrivait en 1959 : "le syndrome de malabsorption primitive peut être défini comme un désordre métabolique complexe génétiquement transmis..."

"Nous pensons que des troubles profonds des chaînes de réactions enzymatiques génétiquement contrôlées affectent l'absorption intestinale de nombreux facteurs..."

L'auteur explique que le syndrome de malabsorption, chez ces sujets génétiquement prédisposés, pourrait être déclenché par des facteurs divers comme le gluten, certaines malnutritions, des agressions microbiennes ou parasitaires, etc. Et il ajoute : "Par analogie avec les autres erreurs innées du métabolisme, comme le diabète, le syndrome de malabsorption peut commencer à se manifester dans le bas âge ou l'enfance, sous la forme de la maladie coeliaque, ou plus tard, dans la vie, par la sprue tropicale ou non tropicale."

L'autre hypothèse suggère que le syndrome coeliaque pourrait être d'origine immunologique, dû à une réaction locale d'hypersensibilité à l'égard du gluten ou d'un peptide du gluten. (11).

Plusieurs observations sont en faveur de cette théorie. Certains malades qui suivaient un régime sans gluten ont réagi de façon dramatique à la réintroduction du gluten dans le régime, au point que l'on a pu parler de "choc gliadinique".

L'introduction par sonde de gluten dans une zone de l'intestin grêle d'aspect histologique normal chez un malade sous régime sans gluten entraîne la réapparition des lésions histologiques de la stéatorrhée idiopathique. (116).

Dans le syndrome coeliaque existe une infiltration de la muqueuse de l'intestin grêle par des cellules plasmatiques, des lymphocytes, des macrophages, des cellules éosinophiles ce qui s'accorde avec une réaction locale d'hypersensibilité.

Plus récemment, des anticorps humoraux au gluten et à ses fractions auraient été découverts dans le sérum d'enfants et d'adultes atteints de syndrome coeliaque, en fréquence et quantité supérieures aux contrôles normaux de référence. Ces anticorps ont été démontrés par les techniques de fixation du complément, d'immuno diffusion et d'agglutination des hématies.

Cependant, les tests cutanés au gluten ou à ses fractions, sont restés négatifs chez des malades atteints de syndrome coeliaque.

D'autres observations récentes (MALIK WATSON, MURRAY CRUICKSHANK, cités par RUBIN) font état de la présence d'un auto-anticorps contre l'épithélium du grêle chez les malades atteints de syndrome coeliaque, mis en évidence par des techniques d'immuno-fluorescence.

RUBIN et Collaborateurs, afin de rechercher le rôle possible de processus immunologiques dans la pathogénie du syndrome coeliaque de l'adulte, ont utilisé les techniques d'immuno-fluorescence sur des prélèvements biopsiques de muqueuses duodénales et jéjunales (118).

Ils ont ainsi démontré la présence d'immunoglobulines dans la muqueuse jéjunale de malades atteints de syndrome coeliaque de l'adulte. Mais ils n'ont jamais mis en évidence des immunoglobulines réagissant avec la gliadine ni des complexes immunos fixant le complément.

Leurs études n'apportent donc aucun appui à la théorie immunologique, mais ne permettent pas d'exclure un possible rôle de ces processus dans la pathologie du syndrome coeliaque.

D'autres auteurs : CATTAN, DEBRAY, CRABBE, SELIGMAN, Mme MARCHE, DANON, et CRABBE et HEREMANS (38), ont noté un déficit en immuno globulines IgA dans des duodéno jéjunites infectieuses chroniques et des sprues non tropicales. Ils pensent que ce déficit serait primitif et d'origine génétique.

Aucune de ces théories n'a pu être prouvée de façon irréfutable. Il ressort cependant des articles des divers auteurs qu'il existerait, à l'origine, chez les malades porteurs de syndrome coeliaque, une anomalie génétique, responsable soit de désordres enzymatiques, soit de désordres immunologiques.

On peut remarquer en fait que la théorie allergique n'est pas incompatible avec la possibilité d'une erreur innée du métabolisme, le ou les peptides non dégradés par suite de cette erreur pouvant se comporter comme allergènes.

PHYSIOLOGIE

-:-:-:-:-

Ce bref rappel physiologique, nécessaire à la compréhension des différents troubles découlant de l'atrophie diffuse de l'intestin grêle, emprunte ses éléments principaux aux études des différents auteurs rappelés en tête de chaque chapitre par les numéros de références bibliographiques.

La physiologie de l'absorption intestinale qui comprend l'étude du franchissement de la muqueuse intestinale par les diverses substances apportées par l'alimentation, puis leur transport jusqu'au sang du système porte et aux lymphatiques, reste un chapitre comportant encore de nombreuses lacunes.

Plusieurs méthodes d'études sont utilisées in vivo (tant chez l'homme que chez l'animal). Parmi celles utilisées in vitro, nous citerons celle du sac éversé de WILSON et WISEMAN.

Ces études ont permis de préciser qu'il existait différents types d'absorption qui sont :

- la diffusion passive
- l'absorption active
- la diffusion facilitée.

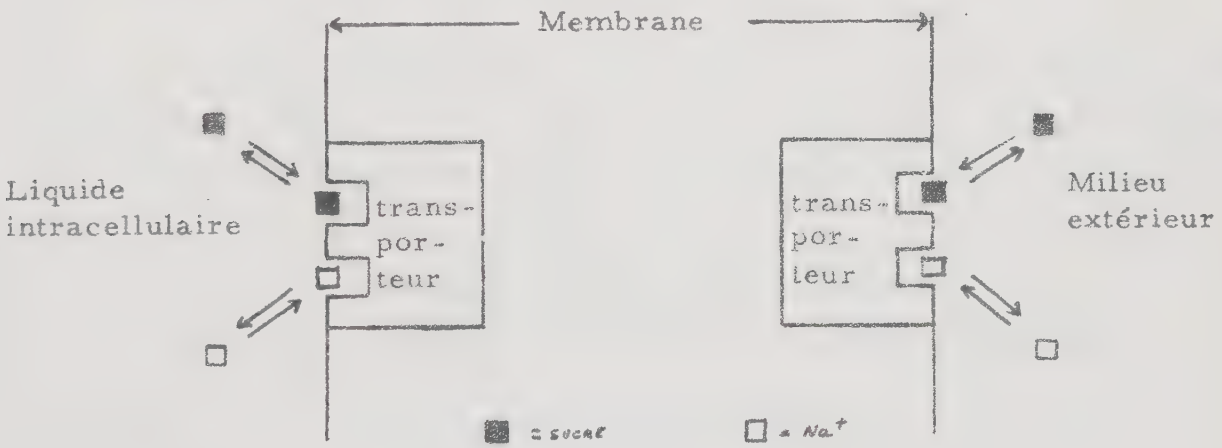
Parmi les mécanismes intimes de l'absorption proposés par différents auteurs, celui des transporteurs de membrane, capables de se lier à un substrat, de lui faire traverser la membrane et de le libérer du côté cellulaire, nous paraît le plus séduisant.

I - ABSORPTION DES HYDRATES DE CARBONE

(10) (50) (51) (65) (66) (99) (103) (134)

Après hydrolyse des sucres complexes qui s'effectue au niveau de la "bordure en brosse" grâce aux enzymes appropriés, les monosaccharides obtenus sont absorbés principalement dans la partie initiale du grêle. Cette absorption est, soit active (glucose galactose), soit passive (fructose, xylose).

En ce qui concerne le transport actif des sucres à travers la membrane de la cellule intestinale s'effectuant contre un gradient de concentration et consommant de l'énergie, la théorie de CRANE, non encore prouvée formellement, semble la plus digne d'intérêt.



Selon celle-ci :

1 - Dans la couche protéique de la membrane la plus proche de la lumière intestinale a lieu l'hydrolyse des disaccharides et des esters phosphorés du glucose.

2 - Dans la couche lipidique qui fait suite à la première, se trouve le transporteur sur lequel se fixe le sucre et le Na^+.

3 - Le transporteur mène le sucre et le Na^+ de l'autre côté de la membrane lipidique où sucre et Na^+ sont libérés, traversent la

troisième couche protéique de la membrane et pénètrent ainsi dans la cellule.

4 - Enfin la pompe à Na^+ fait ressortir le Na^+ de la cellule.

II - ABSORPTION DES PROTIDES

(10) (66) (103) (121) (134)

A - GENERALITES

Les protéines sont entièrement hydrolysées et absorbées sous forme d'acides aminés, sous l'action de pepsine trypsine et enzymes intestinaux. Ces derniers sont localisés essentiellement à la surface cellulaire et dans la cellule.

B - ABSORPTION DES AA

Elle s'effectue dans le grêle proximal grâce à un transport actif spécifique de chacun des quatre groupes d'acides aminés. Outre la spécificité de structure, les autres caractères de l'absorption des acides aminés sont :

- l'exigence de sodium
- la transamination pendant l'absorption
- la pyridixino dépendance de cette absorption.

C - ABSORPTION DES PEPTIDES

Certaines études ont montré que la glyco-glycocolle et la L leucine glycocolle, malgré une hydrolyse considérable, sont pour une petite fraction absorbés sous forme peptidique.

D - AUTRE ROLE DE LA MUQUEUSE INTESTINALE EN RAPPORT AVEC LES PROTEINES.

Outre son rôle de transport, la muqueuse intestinale est le siège d'une synthèse protéique extrèmement active, et également celui d'une secré-

tion protéique.

III - ABSORPTION DES LIPIDES

(10) (24) (25) (44) (66) (84) (103) (114) (134)

Les triglycérides constituent les plus importants des lipides alimentaires. Ils sont absorbés pratiquement en totalité lorsque les quantités ingérées sont de l'ordre de 120 à 150 g par jour. Après émulsion en fines gouttelettes dans l'estomac, les graisses sont hydrolysées par la lipase pancréatique. Cette hydrolyse se fait en plusieurs étapes que WILSON a schématisées dans le tableau suivant :

1) 25 % des TG complètement hydrolysés
TG → A G + glycerol
2) Le reste des T G complètement transformé en M G
T G → A G + M G
50 % des A G originaux libérés dans cette réaction
75 % des A G totaux libérés
T G = triglycérides, M G = monoglycérides, A G = acides gras

A - ETAT PHYSICOCHIMIQUE DES LIPIDES DANS LE CONTENU INTESTINAL AU MOMENT DE L'ABSORPTION.

On sait depuis plus d'un siècle (C. BERARD - 1856) que les graisses sont finalement émulsifiées dans la lumière intestinale. PFLUGER affirme ensuite l'hydrolyse totale des triglycérides préalable à leur absorption.

FRAZER, en 1944, prouve que l'hydrolyse est seulement partielle. Il pense que le système émulsifiant pourrait être composé de monoglycéri-

des, sels biliaires, acides gras.

HOFMAN et BORGSTROM, en 1963, proposent une absorption micellaire des lipides. Ces micelles faites de M G, AG et sels biliaires permettent l'absorption des M G et A G au niveau du duodénum et du jéjunum. Les S B sont absorbés plus bas, au niveau de l'iléon.

B - ASPECTS MORPHOLOGIQUES DE LA PENETRATION DES GRAISSES A TRAVERS LES CELLULES DE LA MUQUEUSE.

On avait depuis longtemps remarqué que des gouttelettes de graisses apparaissaient au voisinage du noyau, pour s'étendre ensuite et occuper tout l'espace compris entre noyau et pôle apical de la cellule, mais n'ont jamais été retrouvées au niveau de la bordure en brosse.

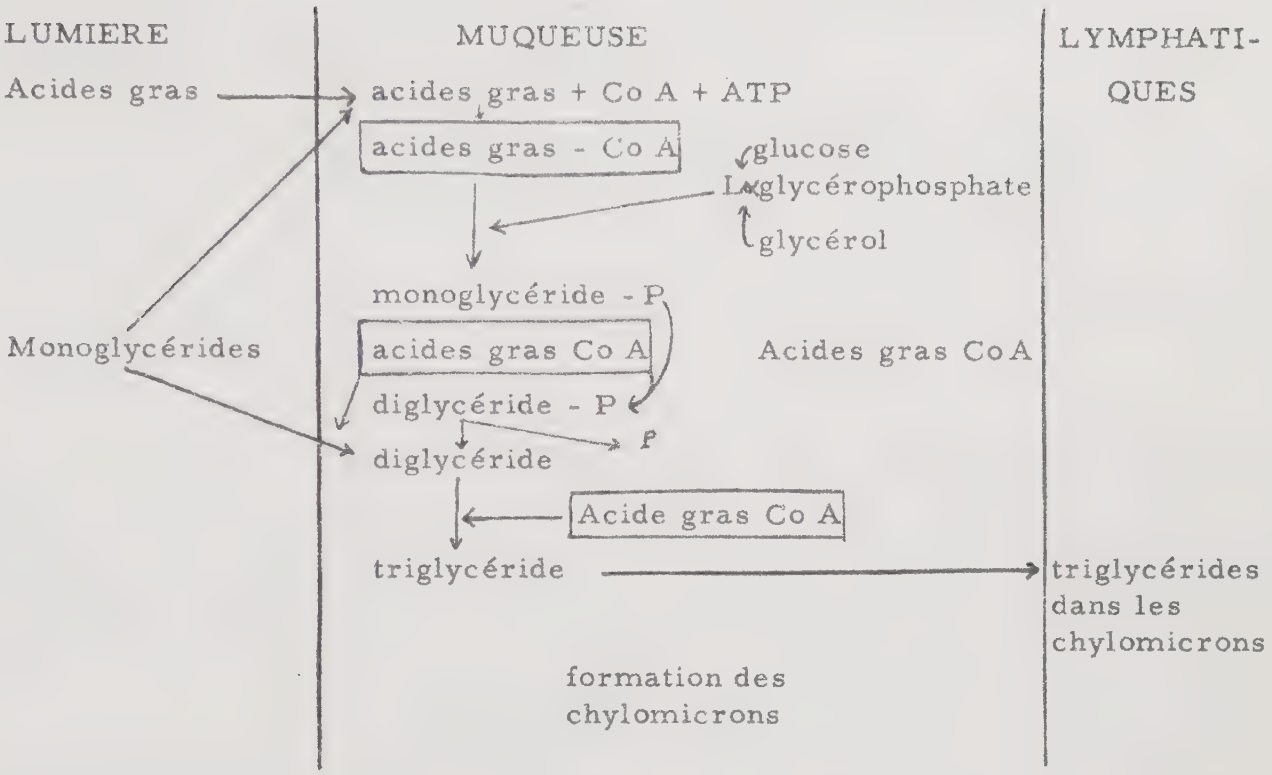
Après l'abandon de la théorie de la Picnocytose de FRAZER (passage de particules émulsifiées à travers des "pores" de l'épithélium), c'est la théorie de la diffusion de SJOSTRAND (1963) qui est actuellement retenue. L'absorption se ferait à travers la bordure en brosse à l'état moléculaire ou micellaire, les triglycérides seraient ensuite resynthétisés par les membranes des vésicules apicales. Il y aurait ensuite formation de chylomicrons.

C - METABOLISME DES LIPIDES A L'INTERIEUR DE LA CELLULE INTESTINALE.

Il faut distinguer le métabolisme des A G à longue chaîne et des A G à courte chaîne.

1 - A G à longue chaîne :

Nous résumerons ce métabolisme par le tableau suivant, emprunté à ISSELBACHER.



2 - A G à courte et moyenne chaîne.

L'hydrolyse des T G à A G moyens et courts peut avoir lieu en l'absence de lipase pancréatique comme cela a été prouvé expérimentalement. La voie d'absorption de ces T G n'est pas la voie lymphatique mais la voie sanguine.

D - ABSORPTION DU CHOLESTEROL ET DES PHOSPHOLIPIDES

1 - Cholestérol : la capacité d'absorption de l'intestin est limitée à 2 g de cholestérol exogène - le cholestérol endogène, d'origine biliaire est à l'origine d'importantes quantités de cholestérol retrouvées dans la lymphe, sous régime sans cholestérol - le cholestérol est absorbé par voie lymphatique. Le mécanisme exact d'absorption est mal connu.

2 - Phospholipides : ils sont presque totalement hydrolysés par les phosphatides pancréatiques, puis sont absorbés et passent dans la lym-

phe sous forme de chylomicrons. Il faut enfin noter que les vitamines liposolubles sont absorbées avec les lipides.

IV - ABSORPTION DES VITAMINES HYDROSOLUBLES

(10) (66) (103) (134)

Nous nous intéresserons plus particulièrement à la Vitamine B 12 et à l'acide folique.

1 - Vitamine B 12 : Ses mécanismes d'absorption ne sont pas parfaitement connus. Les facteurs indispensables à son absorption sont le facteur intrinsèque et l'ion calcium. Son siège d'absorption se situerait au niveau du grêle distal (études isotopiques).

2 - Acide folique : il n'existe que peu de renseignements sur son absorption ; contrairement à la Vitamine B 12, l'acide ptéroylaminoglutamique est absorbé assez rapidement, probablement dans le grêle proximal.

3 - Autres vitamines hydrosolubles. Leurs mécanismes d'absorption restent à peu près inconnus.

V - MOUVEMENTS DE L'EAU ET DES ELECTROLYTES

(10) (47) (66) (69) (92) (103) (134)

A - APPORTS ET PERTES D'EAU ET D'ELECTROLYTES

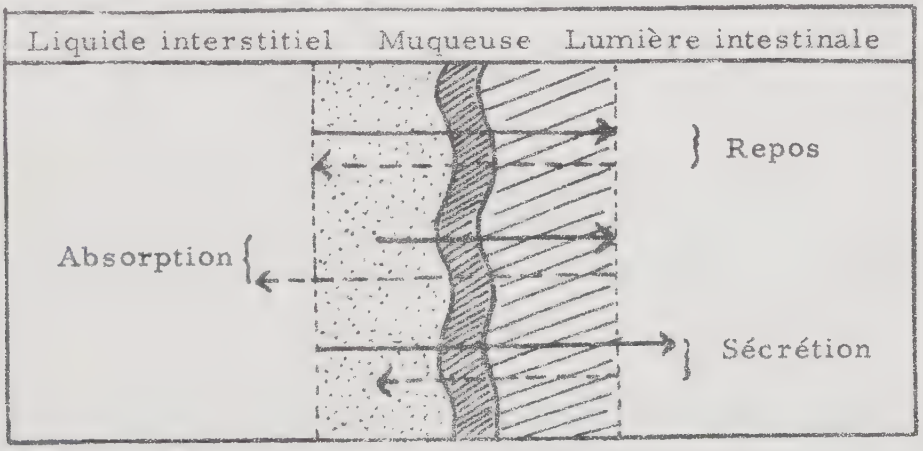
Ce sont les sécrétions d'eau et d'électrolytes par les divers organes du tube digestif qui représentent la part la plus importante d'eau et d'électrolytes offerts à l'absorption digestive (8 500 ml d'eau au total). Pour le détail des chiffres, se reporter aux tableaux de l'article de LE QUINTREC, BERNIER et Collaborateurs. (92)

B - MECANISMES DES MOUVEMENTS D'EAU ET D'ELECTROLYTES

1 - Généralités.

Les mouvements d'eau et d'électrolytes s'effectuent à travers la paroi intestinale selon un double courant.

Le mouvement de la lumière vers le liquide interstitiel est appelé insorption ; le mouvement inverse est appelé exorption. Lorsque l'insorption est supérieure à l'exorption, le mouvement net est l'absorption. Dans le cas inverse, le mouvement net est la sécrétion ou entérosorption.



(D'après MODIGLIANI)

2 - Mécanismes

- Diffusion passive : seuls gradients électrochimiques.
- Diffusion facilitée : gradient électrochimique + transporteur
- Transport actif : transporteur - (besoin d'énergie)
- Diffusion avec échange : échange d'ions selon leurs gradients électrochimiques
- Solvent drag : force d'entraînement de l'eau.

3 - Résultats

- Sodium : transfert actif du Na^+ , mouvement net : absorption au niveau de l'iléon.
- Potassium : mécanismes inexpliqués.
- Chlore : diffusion passive probable ; absorption surtout au niveau de l'iléon.
- Bicarbonates : mouvements inverses du Cl -
- Eau : absorption nette au niveau de l'iléon.
- Calcium : seuls 10 % du calcium ingéré sont absorbés par transfert actif, sous l'influence de l'hormone parathyroïdienne, facilité par la présence de vitamine D et d'un pH acide.
- Magnésium : absorption dépendante de celle du calcium.

VI - ABSORPTION DU FER

(6) (37) (39)

La muqueuse intestinale duodénale et jéjunale joue un rôle particulièrement important dans l'absorption et le métabolisme du fer dans l'organisme.

Le rôle le plus important est dévolu au macrophage péricapillaire du chorion villositaire duodénal, "plaque tournante du métabolisme martial local, éponge à Fer" (CATTAN et Collaborateurs).

Ainsi, à la lumière de ce rappel physiologique saisira-t-on aisément les modalités du mécanisme et les effets d'une malabsorption intestinale.

Elle se traduira essentiellement par un trouble prépondérant de l'absorption lipidique, entraînant une stéatorrhée et une hypolipidémie, un trouble de l'absorption glucidique et protidique. L'insuffisance de l'absorption ferrique et calcique aura comme corollaire une hypocalcémie et une hyposidérémie.

ETUDE HISTOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE

DE PRELEVEMENTS DE BIOPSIE DU GRELE

-:-:-:-:-:-

Références bibliographiques de ce chapitre : (13) (14) (32) (33) (43) (63) (70) (78) (90) (91) (101) (106) (110) (115) (117) (119) (123) (127).

L'apport de renseignements histologiques sur l'étude de la muqueuse intestinale est considérable. Pratiquée sur le malade au prix d'une manoeuvre simple, la biopsie du grêle est réalisée aisément par la sonde de Ch. DEBRAY.

On se reportera au travail de J. C. DUPUY (Thèse Paris, 1968, n° 401) pour y lire le principe, la méthode, la description de l'appareillage, la technique, les résultats, les incidents, les accidents éventuels, les contre-indications.

C'est grâce à l'étude anatomopathologique de fragments de grêle que nous avons pu confirmer le diagnostic de malabsorption par sprue chez notre patient.

Pour une meilleure compréhension des lésions pathologiques nous rappellerons d'abord les aspects histologiques de la muqueuse normale avant d'en décrire les anomalies au cours des syndromes de malabsorption.

LA MUQUEUSE NORMALE

I - A LA LOUPE BINOCULAIRE

- Les villosités digitiformes, en doigt de gants, se retrouvent surtout au niveau du jéjunum, après l'angle de Treitz.

- Les villosités "en feuilles", plus aplaties que les précédentes ; leur siège est surtout duodénal. Elles ont une capacité d'absorption moindre que les villosités digitiformes.

- Les cryptes de Lieberkühn s'ouvrent dans un vestibule commun à 4 cryptes ou plus ; la réunion de 4 à 10 de ces vestibules formant un sillon périvilleux.

II - AU MICROSCOPE OPTIQUE

- Les valvules conniventes, simples replis de la muqueuse, augmentent la zone d'absorption et retardent le passage du bol alimentaire.

- Les villosités, unité fonctionnelle : leur hauteur varie normalement de 250 à 300 microns ; leur épaisseur de 75 à 200 microns ; l'épaisseur moyenne de la muqueuse sans villosités varie de 85 à 215 microns.

La villosité jéjunale comprend :

. L'épithélium de surface avec la bordure striée
. La membrane basale.
. Les lymphatiques.
. Les vaisseaux sanguins.
. Le tissu musculaire.

Toutes ces structures sont supportées par le tissu conjonctif.

- L'entérocyte, entouré d'une membrane continue à noyau ovalaire basal. Vers la lumière intestinale se trouve la bordure en brosse. Dans le cytoplasme se trouvent des mitochondries contenant des systèmes enzymatiques.

La bordure en brosse est faite de nombreuses microvillosités parallèles qui élargissent considérablement la surface d'absorption.

- La cellule à gobelet remplie de mucus ou en cours de secrétion ; le mucus est composé d'un mucopolysaccharide acide.

- Les cryptes de Lieberkühn. Elles sont situées à la base des villosités, dans l'épaisseur de la lamina propria. Les cellules épithéliales des cryptes ressemblent à celles des villosités. Les cryptes sont le siège principal des mitoses.

- Les cellules argentaffines de Kultschizky, peu nombreuses, on les découvre assez dispersées tout le long du tractus gastro-intestinal. Elles fournissent la sérotonine et c'est à partir d'elles que se développent les tumeurs carcinoïdes.

- La cellules de Paneth siège dans les cryptes. Sa fonction, vraisemblablement secrétante reste en fait inconnue. Les cellules de Paneth ne sont pratiquement présentes que dans le grêle. Leur fonction glandulaire serait apparentée à la fonction exocrine du pancréas.

- Les leucocytes, forment l'infiltrat leucocytaire prédominant dans le chorion. Leur présence est liée au processus de digestion.

- En ce qui concerne l'étude du chorion, il est difficile de définir des critères de normalité, étant donné le polymorphisme de l'infiltrat cellulaire.

III - AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE

Cette étude a permis de connaître la structure fine de l'intestin grêle.

- L'entérocyte : l'étude de ces entérocytes a surtout porté sur les microvillosités. Leur hauteur varie de 0, 75 à 1, 5 micron. La largeur est de 0, 1 micron. Celles situées près du sommet sont plus fines et plus longues ; elles ont une capacité d'absorption maximum.

La cellule est entourée d'une membrane à trois feuillets, sans pores, plus épaisse au niveau desmicrovillosités qu'au niveau des parois latérales.

C'est au niveau des microvillosités que s'effectuent les fonctions d'absorption et de digestion, comme le prouve la présence d'enzymes (phosphatase alcaline, adénosine, triphosphatase, invertase, maltase, leucinenaphtylamidase). Les entérocytes sont maintenus entre eux par les desmosomes et la jonction, au pôle supérieur des feuillets externes préservant le milieu interstitiel du contenu intestinal.

Le noyau est sans caractéristiques bien particulières. Le cytoplasme apical de l'entérocyte, ou bandelette terminale, est situé juste au dessous des microvillosités. Son rôle est inconnu. Il serait de stabiliser la surface cellulaire apicale. Le cytoplasme contient de nombreuses mitochondries. On rencontre également des lysosomes contenant des enzymes lythiques. On observe également un réticulum endoplasmique. L'appareil de Golgi semble servir à amasser les matériaux absorbés ou synthétisés.

- Les cellules caliciformes, distendues par le mucus, leurs microvillosités sont identiques à celles des entérocytes, mais moins abondantes. Le noyau est basal. Un important appareil de Golgi est en position supranucléaire. La secrétion est de type mérocrine (seul le mucus, non accompagné de cytoplasme est libéré).

- Les cellules cryptiques indifférentiées, sont caractérisées par la fréquence des mitoses. Leurs microvillosités sont plus courtes et moins nombreuses ; elles se différencient en entérocytes. Elles ont une

stimulation à la fois mérocrine et apocrine.

- Les cellules de Paneth. Elles contiennent les granules cytoplasmiques les plus proéminents du tractus digestif. Leurs microvillosités sont peu nombreuses. L'appareil de Golgi supranucléaire est important. On a rapproché leur structure sécrétoire de celle des acini pancréatiques. Selon CREAMER, leur rôle serait d'assurer une concentration presque constante en acides aminés dans la lumière de grêle, créant ainsi "un milieu nécessaire à la division rapide et à la maturation des cellules de l'épithélium des villosités".

En fait, leur rôle fonctionnel n'est pas établi de façon certaine.

- Les cellules de KULTCHISKY, reconnues par leurs granules caractéristiques. Elles ne possèdent pas de microvillosités. Leur mode de sécrétion est inconnu. On pense qu'il est de type endocrine.

- Le chorion. Il contient normalement :

. des plasmocytes
. des lymphocytes
. des éosinophiles
. des macrophages qui jouent un rôle important dans l'absorption du fer.
. des fibroblastes
. des cellules réticulaires
. du muscle lisse
. des nerfs sans myéline
. un endothélium capillaire et lymphatique
. des éléments de tissu conjonctif non cellulaires.

IV - LE RENOUVELLEMENT DE MUQUEUSE JEJUNALE

Il est très rapide. Les mitoses, nous l'avons vu, s'effectuent à la base de la crypte. Les cellules migrent ensuite vers la surface de la villosité d'où elles paraissent être rejetées dans la lumière intestinale.

Au cours de cette migration, les cellules se différencient de façon très rapide, acquérant brutalement des propriétés enzymatiques nouvelles.

V - En ce qui concerne le contenu chimique et enzymatique de la cellule principale qu'est l'entérocyte, nous empruntons à DUPUY un tableau extrait par lui du travail de PAERSE et RIECKEN : "Histology and cytochemistry of the cells of the small intestine" - B. M. B. - 23. 3. Sept. 67.

ELEMENTS STRUCTURAUX	ENZYMES	SUBSTANCES CHIMIQUES	REACTION EMPLOYEE
Bordure en brosse	- Phosphatase alcaline non spécifique - Adénosine triphosphatase - Leucine aminopeptidase	- Mucopolysaccharides - Phospholipides - Protéines	- P. A. S. - Acide hématéine - Ninhydrin schiff.
Bandelette terminale	-	- Protéines	- Ninhydrin schiff
Lysosomes	- Phosphatase acide non spécifique - β glycuronidase - N-Acétyl- β - glycoaminidase - E 600-résistant Estérase	-	-
Mitochondrie	- Succinate deshydrogénase - Cytochrome oxydase - Adénosine tri-phosphatase	- Phospholipides	- Acide hématéine
Golgi	- Thiamine pyro-phosphatase	- Mucopolysaccharides - Lipides	- P. A. S. - Soudan Noir B
Noyau	-	- D. N. A.	- Feulgen
Réticulum Endoplasmique	- Esterase non spécifique - Glucose 6 Phosphatase	- R. N. A.	- Vert Méthyl pyronine - Digestion par ribonucléase

LA MUQUEUSE PATHOLOGIQUE

a - La première observation du prélèvement obtenu est macroscopique, effectuée à la loupe binoculaire, avant fixation. L'atrophie de la muqueuse s'objective par la présence de crêtes plus ou moins fusionnées qui sont en fait des villosités raccourcies et épaisses, (normalement l'on a l'aspect folié des villosités digitiformes). Selon la gravité de l'atteinte, on rencontre des villosités anormales au milieu de villosités plus normales, ou bien un aspect en mosaïque, au maximum un aplatissement total.

b - Au microscope optique :

- Les villosités sont aplaties. Leur hauteur se situe entre 20 et 160 microns (normale moyenne : 425 microns) ; des tailles intermédiaires se voient en cas d'atrophie incomplète. Au maximum l'atrophie totale se traduit par une disparition complète des villosités. La muqueuse restante est épaisse.

Selon les aspects observés, M. SHINER et DONIACH distinguent :

. Atrophie subtonale avec absence de villosités ou hauteur inférieure à 150 microns ; muqueuse non villositaire normale ou épaissie.

. Atrophie partielle : villosités émoussées coalescentes, de hauteur variant entre 150 et 300 microns.

- L'épithélium est anormal avec augmentation des cellules à mucus, entérocytes anormaux en mitose fréquente à la surface des villosités (normalement, les mitoses se voient dans les cryptes). La disposition normale des cellules en couches a disparu.

- Les cryptes de Lieberkühn montrent un aspect de raréfaction et d'allongement des glandes.

- Les cellules de Paneth sont très rares ou absentes (PINK et CREAMER (109) ; l'amélioration par exclusion du gluten les fait réapparaître dans les cas de sprue idiopathique. Leur diminution est accompagnée d'une diminution des mitoses.

- Le chorion est le siège d'une infiltration neutrophile, éosinophile, lymphocytaire et plasmocytaire importante.

Une classification en trois stades a été proposée par ROY-CHAUDHURI, COOKE et collaborateurs (43) (après étude de 1 500 cas) (cités par DUPUY).

Stade I . Hauteur moyenne des villosités 300 à 350 microns.

. Epaisseur de la villosité : normale ou très peu augmentée.

. Variation marquée de dimension et de forme des villosités, quelques unes étant "en massues".

. Aspect normal de l'épithélium de type prismatique, avec seulement quelques cellules cuboïdes.

. Infiltration du chorion augmentée de façon minime.

. Epaisseur de la muqueuse villositaire quelque peu augmentée.

. présence de quelques hypertrophies glandulaires.

Stade 2

. Hauteur moyenne des villosités inférieure à 300 microns.

. Augmentation modérée ou marquée de leur largeur.

. Epithélium plus anormal, encore disposé régulièrement mais ayant perdu de son aspect prismatique.

. Augmentation nette de l'infiltrat du chorion.

. Muqueuse glandulaire épaisse jusqu'à 265 à 300 microns.

. Hypertrophie des glandes intestinales.

Stade 3

. Il n'y a pas de vraies villosités mais des "surélévations" de moins de 150 microns.

. Epithélium très anormal, fait de cellules cuboïdes, ballonisées, irrégulières en situation, en étendue, en forme, avec anomalies des noyaux.

. Bordure en brosse invisible ou très limitée en étendue.

. Augmentation modérée de l'infiltrat inflammatoire du chorion.

. Hypertrophie modérée ou marquée des glandes.

. Augmentation de l'épaisseur de la muqueuse de 300 à 600 microns.

c - Au microscope électronique.

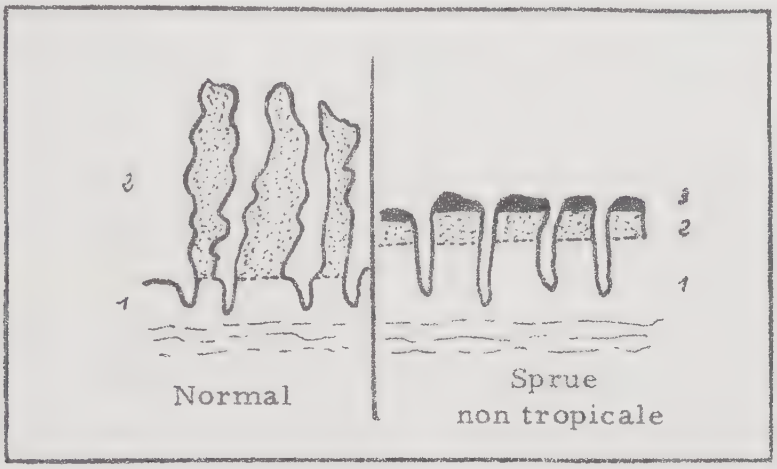
Cette étude ne vient que confirmer les données précédentes sans apporter les résultats escomptés, ces dernières restant peu spécifiques.

RUBIN, TRIER, M. SCHINER découvrent, dans la sprue des microvillosités plus courtes, plus larges, moins nombreuses, plus irrégulières que les microvillosités de l'entérocyte normal, l'irrégularité siégeant surtout à la base. M. SCHINER et RUBIN trouvent également des modifications dans le nombre et le siège des appareils de Golgi.

Il faut noter en outre, (PADYKULA) (106) que l'indice mitotique est plus élevé que normalement dans la sprue idiopathique mais que l'expulsion des cellules est plus importante que normalement.

d - Anomalies histochimiques.

On peut, au niveau de l'épithélium jéjunal dans la sprue idiopathique, distinguer trois zones (H. A. PADYKULA et collaborateurs) (106).



D'après H. A. PADYKULA et Coll.
Gastroentérology, 1968, vol. 54, n° 4, p. 803

- Des "cryptes longues et distendues ouvertes sur une surface aplatie et qui peuvent être différenciés en deux zones.

. Une région basale (zone I du schéma) fait de petites cellules qui présentent un taux mitotique plus élevé que la normale.

. Une partie supérieure (zone 2 du schéma) qui présente des cellules plus hautes ayant les propriétés des cellules villositaires.

Avec l'intégrité des ribonucléo protéines les cellules basales des cryptes ressemblent aux cellules des cryptes normales, ayant une basophilie diffuse à tout leur cytoplasme.

Les hautes cellules de la zone 2 apparaissent identiques à celles situées le long des côtés de la villosité normale avec :

- Diminution apparente de la basophilie
- Prédominance de la bordure en brosse et des zones de Golgi

- Par la disposition régulière,

- Par les propriétés enzymatiques.

. Les cellules de surface de la zone 3 diffèrent complètement du simple épithélium typique normalement rencontré. L'aspect pathologique est pseudostratifié et les cellules présentent une basophilie cytoplasmique apicale prononcée. La plus grande partie de cette basophilie est éliminée par la ribonucléase, bien qu'une certaine proportion résiste à la digestion. Il se produit à cet endroit une réaction métachromatique au bleu de toluidine suggérant la présence d'acide ribonucléique.

Si ces cellules de la zone 3, au cours de l'atrophie, proviennent de celles de la zone 2, il faut admettre une augmentation brutale de la concentration de ribonucléoprotéine quand les cellules apparaissent à la surface luninale.

Troubles des activités enzymatiques.

a - Activité estérasique.

- Dans les zones 1 et 2, elle est sensiblement la même que celle que l'on rencontre dans la muqueuse normale.

- La zone 3 est caractérisée par une activité globalement inférieure à la normale avec irrégularité de celle-ci dans différentes cellules.

b - Activité A T P asique

SAMLOFF et collaborateurs ont étudié des biopsies jéjunales chez deux sujets témoins et quatre sujets atteints de sprue idiopathique ; après un jeûne de 12 à 14 heures., Ils ont observé, chez les sujets atteints une diminution importante, voire une absence d'activité A T P asique.

Après quelques jours d'exclusion du gluten, ces auteurs observent :

- L'apparition des gouttelettes lipidiques dans le chorion et leur disparition des cellules superficielles.

- La réapparition de l'activité A T P asique au niveau de l'épithélium (alors que les autres troubles enzymatiques ne sont pas améliorés).

SAMLOFF et collaborateurs (119) suggèrent que le défaut d'absorption des graisses pourrait être lié à l'insuffisance de l'activité A T P asique.

c - Activité phosphatasique acide.

Elle est diminuée au cours de l'atrophie, surtout au niveau de la zone 3.

d - Activité phosphatasique alcaline.

Serait la seule inchangée au cours de l'atrophie.

e - Déshydrogénase succinique.

Cette activité de siège mitochondrial est en net déficit. Les mitochondries, dans la sprue idiopathique, sont le siège d'anomalies morphologiques.

f - D'autres déficits enzymatiques sont rapportés par les auteurs : déficits en :

. Gluco 6 phosphate déshydrogénase
. D P N diaphorase
. T P N diaphorase
. Alphaglycérophosphophosphate déshydrogénase
. mono amine oxydase
. Bêta glucosamidinase
. Leucine aminopeptidase.

Etendue des lésions.

D'après les études de FRAZER (70), la partie initiale du grêle est le plus souvent atteinte. La longueur totale du grêle n'est concernée que dans la forme aiguë de l'affection.

RUBIN note que sous régime, les lésions du grêle proximal persistent toujours alors que les lésions distales régressent (113).

Spécificité des lésions.

D'après la classification en 3 stades de ROY CHAUDHURY et collaborateurs, il ressort que les anomalies mineures des stades I et 2 sont retrouvées dans : entérite régionale, suite de gastrectomie, colite ulcéreuse ; des résultats normaux et des lésions du stade I sont retrouvés dans : pancréatite, Biermer, déficit en acide folique, diabète, cirrhose, amylose, diverticulose, thyréotoxicose, myxoedème, arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, épilepsie traitée par les anticonvulsifiants, hépatite, ictère obstructif, hyperparathyroïdie, porphyrie, sarcoïdoses, Addison, anorexie mentale.

L'atrophie au stade 3 est retrouvée principalement dans la maladie coeliaque (stéatorrhée idiopathique - sprue idiopathique ou non tropicale), mais également plus rarement au cours de la sprue tropicale, des états d'hypogammaglobulinémie, des réticuloses malignes. En fait, nous verrons plus loin que la maladie coeliaque peut se compliquer selon CREAMER et ROY CHAUDHURY de réticulosarcome ou de carcinome du tube digestif. Ces auteurs pensent aussi que la maladie coeliaque pourrait être considérée comme un état précancéreux.

METHODES BIOLOGIQUES
D'ETUDE
DES SYNDROMES DE MALABSORPTION

-:-:-:-:-:-

Références bibliographiques de ce chapitre : (5) (12) (17) (18) (40) (53) (62) (68) (120) (134).

L'importance des examens biologiques n'a pas à être soulignée au cours des syndromes de malabsorption.

En effet, l'intestin grêle est, de toute l'économie, un des organes les plus difficiles à explorer ; de par sa position anatomique, il est inaccessible à l'endoscope. Les signes cliniques dont son atteinte sont le reflet ne donnent aucun renseignement sur l'état de l'organe en lui-même. L'intrication à son niveau de processus physiologiques complexes (poursuite, grâce aux sécrétions biliaires et pancréatiques, de la digestion commencée dans l'estomac et déroulement des phénomènes d'absorption) vient encore compliquer son exploration.

Il n'existe donc aucune méthode simple d'abord fonctionnel du grêle.

"Comme l'examen fonctionnel du foie, l'examen de l'intestin grêle réclame une batterie de tests, et c'est de l'interprétation des divers résultats que l'on tirera des conclusions valables". (R. CATTAN) (40).

" Toutes ces épreuves ont un double but : dans un premier temps, affirmer qu'il existe un défaut d'absorption des produits de l'alimentation. Dans un deuxième temps, essayer de faire la part de ce qui revient à une "maldigestion", c'est-à-dire à un défaut d'attaque des aliments par les enzymes digestifs et ce qui revient à une "malabsorption" c'est-à-dire à un défaut d'absorption de la muqueuse intestinale. Elles permettent de plus d'éliminer les fausses "maldigestions" ou "malabsorptions" que peuvent entraîner un transit anormal ou une exsudation des protéines ou des lipides". (J.P. FERRIER et J.J. BERNIER) (18).

I - RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR LES EXAMENS RADIOGRAPHIQUES.

1 - Un lavement baryté (précédé d'une étude clinique, d'un T.R., d'un examen des selles), complété par une rectoscopie, permet d'éliminer les diarrhées d'origine colique secondaires.

. A une colite infectieuse ou parasitaire.
. A une lésion tumorale.
. A un trouble fonctionnel colique.

2 - Une radio de l'estomac : (complétée si besoin par un tubage gastrique) recherche un trouble de la sécrétion gastrique.

3 - Une radio du cadre duodénal (complétée d'un tubage après sécrétine pancréozymine) recherche un trouble de la sécrétion pancréatique.

4 - Une cholécystographie (et étude des sels biliaires) cherche à mettre en évidence un trouble de la sécrétion biliaire.

Ces trois séries d'études permettent donc d'éliminer des maldigestions dont la pathologie des organes étudiés peut être à l'origine.

5 - Transit baryté du grêle. Dans des conditions techniques parfaites, il donne des renseignements intéressants (112) :

- Sur l'aspect cinétique, accélération ou ralentissement du transit. (Cette étude peut être faite par le test au carmin).

- Sur la morphologie, les anomalies morphologiques sont rarement spécifiques d'une maladie donnée ; on peut citer les anomalies du plissement au cours des entérites chroniques ; une hypersécrétion où se dilue la baryte (grêle fonctionnel) ; une aéroiléie témoignant de la distension gazeuse, peuvent s'y associer.

II - EPREUVES BIOLOGIQUES PROPREMENT DITES

Nous nous proposons, comme le font FERRIER et BERNIER (18) de passer en revue les différentes épreuves en les classant des plus simples aux plus difficiles.

A - EPREUVES SIMPLES

1 - Examen des selles.

a) Un geste simple : voir les selles, en reconnaître l'aspect parfois caractéristique, les peser (quotidiennement).

La pesée, chez un malade que l'on sait porteur d'une affection du grêle, permet d'orienter la réanimation par la mesure approximative des pertes en liquide et électrolytes.

b) Examens généraux :

Examen fonctionnel type GOIFFON qui est qualitatif et comporte :

. Un examen macroscopique et un examen microscopique.

. Un examen physicochimique.

. Un examen bactériologique sommaire.

. Un examen parasitologique avant et après enrichissement.

Le fécalogramme de TREMOLIERE et SAUTIER, qui est un test quantitatif permettant la comparaison d'examens successifs.

Simples en théorie, ils sont en fait techniquement assez difficiles.

c) La recherche d'une stéatorrhée

Le seul aspect des selles est évocateur, souvent : selles grasses qui tachent le buvard.

- La recherche microscopique des graisses fécales, par un technicien entraîné, après une préparation soigneuse (absorption d'une quantité de graisses déterminée dans les jours précédant l'épreuve). Cette technique permet d'apprécier la présence de graisses neutres sous forme de gouttelettes graisseuses et de cristaux d'acides gras. Les gouttelettes de graisses neutres se voient surtout dans l'insuffisance en lipase pancréatique. Les acides gras se rencontrent dans les malabsorptions intestinales proprement dites. Cependant il ne faut pas oublier que les lipases intestinales leucocytaires et microbiennes sont capables d'hydrolyser tout ou partie des glycérides en l'absence presque exclusive d'acides gras, dans ce cas dans les insuffisances pancréatiques externes.

-La technique la plus sûre en fait est l'analyse chimique quantitative des graisses fécales par la méthode de VAN DE KAMER et collaborateurs.

Connaissant la quantité de graisses ingérées et celle retrouvée dans les selles, on en déduit un coefficient d'absorption qui est normalement d'au moins 94 %.

En pratique, on considère que pour une absorption quotidienne de 50 à 100 g de lipides par jour (régime alimentaire normal), le taux des graisses fécales doit être inférieur à 5 g par jour.

- Citons enfin la technique du transit lipido baryté de WARTER et METAIS.

d) La recherche de la créatorrhée

- La constatation de fibres musculaires dans les selles fait suspecter l'insuffisance pancréatique.

- La présence d'azote fécale à un taux supérieur à 1, 50 g par 24 h signe soit une malabsorption, soit une insuffisance d'attaque des protéines, soit une fuite excessive des protéines plasmatiques dans l'intestin.

e) Recherche des sucres et leurs dérivés :

- La présence de sucres confère aux selles un aspect mousseux jaune clair. Elles sont en outre d'odeur aigrelette.

- Le pH est fréquemment abaissé entre 4 et 5.

- Le dosage des acides organiques résultant de la fermentation microbienne des sucres non absorbés, montre une augmentation considérable portant sur l'acide acétique et l'acide lactique. (L'acide lactique, normalement 0, 1 mg par gramme de selles fraîches, peut atteindre 10 et même 20 mg par gramme).

- Les sucres retrouvés sont essentiellement : des sucres réducteurs (glucose mis en évidence par le papier réactif à la glucose oxydase), des disaccharides non absorbés, révélés par la chromatographie sur papier.

f) Il est intéressant enfin d'étudier le débit du sodium et du potassium dans les selles. L'élévation du débit sodique évoque une diarrhée dont l'origine se situe au niveau de l'intestin grêle, celle du débit du potassium, une diarrhée d'origine colique.

2 - Epreuves d'absorption des sucres (épreuves de charge)

L'épreuve de charge des glucides per os doit être précédée d'une épreuve d'hyperglycémie par voie veineuse qui permet d'éliminer un trouble

de l'assimilation glucidique. Ce n'est que devant des résultats normaux que les épreuves d'absorption peuvent être pratiquées.

. Epreuve de charge aux monosaccharides à transfert actif (glucose, galactose)

En cas de malabsorption, la courbe d'hyperglycémie est plate, la flèche inférieure à 0, 20.

. Epreuve de charge aux disaccharides (lactose, saccharose, maltose, isomaltose)

Chez le sujet présentant une malabsorption du disaccharide la courbe d'hyperglycémie est plate, la flèche inférieure à 0, 20 g/l souvent même à 0, 10 g/l.

Il existe de plus, dans ces malabsorptions une accélération et une hypersécrétion du grêle objectivées par le transit glucido-baryté.

. Epreuve de charge en glucides non métabolisés :

On utilise le D xylose qui offre théoriquement l'avantage de sa non utilisation relative par l'organisme. (18) (68).

Elle donnerait, d'après FERRIER et BERNIER, des résultats faussement positifs dans 35 % des cas, en ce qui concerne le dépistage d'une malabsorption. Cependant, d'après ces mêmes auteurs, son intérêt n'est pas négligeable dans la recherche de la cause d'une malabsorption. Ainsi les épreuves sont perturbées dans la sprue idiopathique, dans les malabsorptions de la sclérodermie et de la maladie de Whipple. Par contre, ces tests sont normaux dans les malabsorptions de l'entérite régionale, des résections de la partie terminale du grêle et en cas de déficit de la sécrétion pancréatique externe.

3 - Epreuve d'absorption des graisses

Dans le cadre des épreuves simples, il faut signaler le test d'absorption des graisses par l'utilisation du lipiodol et dosage de l'iode dans les urines.

B - EPREUVES PLUS COMPLEXES

1 - Epreuve de WARTER et METAIS, qui est une méthode d'étude de l'absorption intestinale par utilisation simultanée de substances simples (glucose, lévulose, méthionine, acide paramino hippurique.) Elle a le mérite de faire apparaître l'inégalité des réponses fournies par des substances différentes, mais dont les résultats sont difficiles à interprêter.

2 - Epreuve à la Vitamine A . C'est un test de malabsorption lipidique. Il est de faible valeur selon FERRIER et BERNIER pour affirmer une stéatorrhée, mais garde un intérêt : il est en faveur, en cas de positivité, d'une stéatorrhée idiopathique, contre une stéatorrhée secondaire.

Technique : après saturation de l'organisme en Vitamines A, on fait ingérer une dose de charge de vitamine A (500 000). On dose la vitaminémie 3, 6, 9 et 24 heures après l'ingestion. La flèche, chez le sujet normal, est précoce et de l'ordre de 1 000 unités. Un chiffre inférieur à 500 unités indiquerait une malabsorption lipidique.

3 - Etude de l'absorption de l'acide folique.

L'apport alimentaire est en général suffisant et une carence en acide folique résulte d'une malabsorption. Aux examens hématologiques, on a une anémie mégaloblastique.

Pour mettre en évidence la carence, on utilise en général un test indirect : le test de charge en histidine.

L'acide folique est indispensable au métabolisme de l'histidine. En cas de carence folique, un de ses métabolites intermédiaires, l'acide N formimino-glutamique ou FIGLU est éliminé dans les urines. Après ingestion de 15 à 20 g de l'histidine, on recueille les urines des 8 à 12 heures suivantes dans lesquelles on dose le FIGLU. Normalement, on retrouve moins de 50 mg de FIGLU. En pathologie (sprue, résection du grêle) les chiffres sont 2 à 100 fois supérieurs.

4 - Etude des métabolites du tryptophane

Leur excrétion urinaire augmentée dépend, soit d'un trouble du métabolisme de la sérotonine endogène, soit d'une augmentation du métabolisme microbien intestinal du tryptophane, soit d'une carence en vitamines B 6.

On rencontre, dans les stéatorrhées idiopathiques de l'adulte, une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide 5-hydroxyindolacétique, avec rémission sous régime sans gluten.

L'élévation du taux urinaire de l'acide xanthurénique et de la leynurénine existe chez les malades atteints de stéatorrhée idiopathique. Elle est corrigée par injection de Vitamine B6.

C - EPREUVES UTILISANT DES RADIOISOTOPES (17)

Ces épreuves nécessitent la disposition des services d'un centre de radioisotopes.

1 - Test à la trioléine et à l'acide oléique marqués aux halogènes.

Si les deux corps sont marqués à l'iode 131, on pratique les deux épreuves successivement. On peut coupler les épreuves en marquant les deux corps différemment (par exemple, la trioléine par l'I 131, l'acide

oléique par l'I 125 ou le Br 82). On sature au préalable l'organisme en iode par administration de Lugol.

On mesure la radioactivité du sang 2, 4, 6 et 9 heures après injection, celle des urines et des selles pendant les trois jours suivants.

Dans les stéatorrhées par maldigestion (en général par insuffisance pancréatique), le test à la trioléine seul est perturbé. Dans les stéatorrhées par malabsorption, les deux tests sont perturbés.

Cependant, étant donné les causes d'erreurs assez nombreuses, on a proposé récemment :

2 - Epreuve aux lipides marqués au C 14

Après ingestion, on dose la radioactivité dans l'air expiré recueilli pendant 24 heures à intervalles réguliers. En cas de malabsorption, la courbe d'excrétion est aplatie échelonnée sur 12 heures.

3 - Epreuve aux acides aminés marqués

a) Méthionine marquée au S 35 (WARTER et METAIS) (134)

On fait ingérer 10 g de Méthionine inerte additionnée de 100 μ g de Méthionine marquée. On mesure l'activité sanguine en fonction du temps, ce qui permet de déterminer un coefficent d'absorption (normal entre 50 et 70).

b) Hydrolysats de protéines, marqués au N 15

On dose l'activité plasmatique et fécale. Normalement, l'activité fécale reste nulle, l'activité plasmatique montre une flèche vers la

cinquantième minute.

Dans les malabsorptions protéiques, la flèche est retardée et l'activité fécale devient importante.

4 - Epreuve aux vitamines marquées.

a) Acide folique tritié

b) Vitamine B 12 marquée (par un isotope du cobalt)

On mesure soit la radioactivité fécale, soit celle du foie, soit celle des urines (test de SCHILLING). Le sujet normal élimine 7 à 30 % de la radioactivité ingérée dans ses urines de 24 heures. Un résultat inférieur à 5 % est pathologique.

Cette vitamine est absorbée par l'iléon terminal grâce à la présence du facteur intrinsèque d'origine gastrique.

L'épreuve à la vitamine B 12 seule permet de mettre en évidence une malabsorption qui peut dépendre d'une absence de facteur intrinsèque ou d'une anomalie du grêle.

L'épreuve couplée vitamine B 12 + facteur intrinsèque permet de préciser l'origine intestinale de la malabsorption.

c) Vitamine D : son absorption se mesure par l'absorption de la vitamine D tritiée.

5 - Etude de l'absorption de l'eau et des électrolytes

Ces méthodes sortent de la pratique courante, faisant encore partie du domaine de la recherche.

6 - Etude de l'absorption calcique.

Après absorption de Ca 45 on mesure la radioactivité du plasma, des urines, des selles. On détermine le coefficient d'absorption :

$$\alpha = \frac{\text{Ca absorbé}}{\text{Ca ingéré}} = \text{normalement 30 à 40 \%}$$

La quantité de Ca absorbé = Va

La quantité de Ca endogène fécal = Vf

Dans les cas de malabsorption, il reste une diminution de α et Va.

Dans les entéropathies exsudatives, il existe une augmentation de Vf.

7 - Etude de l'absorption du fer

La méthode la plus simple consiste à utiliser, à côté du Fe 59 un marqueur non absorbé mais radioactif, le Ba 133. On mesure dans les selles l'activité due au Fer et celle due au Baryum. La comparaison du rapport d'activité Fer/Baryum dans l'ingestion et la moyenne des excrétats permet de mesurer l'absorption.

Chez le sujet normal, le coefficient d'absorption est variable, de l'ordre de 5 à 10 %. Elle dépend de l'intensité de l'hématopoïèse et de l'état des stocks ferriques.

L'absorption est augmentée dans les insuffisances pancréatiques, hémochromatoses, cirrhoses. Elle est diminuée dans un grand nombre d'entéropathies (sprue).

D - TECHNIQUES PARTICULIERES APPORTANT DES RENSEIGNEMENTS SUR L'ETIOLOGIE DES SYNDROMES DE MALABSORPTION.

1 - Méthode d'étude intraluminale (5)

- Une sonde est mise en place dans le grêle. Elle permet le dosage des divers constituants du suc intestinal prélevé, l'examen cytobactériologique, les dosages de prélèvements succédant à un repas test. Cette dernière méthode est plus précise. Elle nécessite l'emploi d'un marqueur pour évaluer l'importance des mouvements hydriques (Polyéthylène glycol). On utilise une sonde munie d'un ballonnet occlusif (MILLER ABOTT). On fait ingérer un repas de composition connue (protides, lipides, glucides), avec un marqueur. Ce repas va subir les phénomènes de digestion puis d'absorption. Grâce à la sonde, on recueille des échantillons à des niveaux différents du grêle.

- La méthode de perfusion consiste à perfuser à débit constant, en un point une solution de composition connue et de réaspirer en un autre point une fraction de cette solution ; puis, après détermination de la composition du liquide réaspiré, à évaluer l'importance de l'absorption.

2 - Biopsie de la muqueuse du grêle.

Cette technique, dans l'étude des malades atteints de malabsorption intestinale, prend une place de plus en plus importante. Cette sonde peut être soit le modèle de RUBIN, de CROSBY, soit la sonde du Professeur Ch. DEBRAY. Cette dernière présente le grand avantage de permettre des prélèvements biopsiques en nombre illimité, à des niveaux variables, grâce à la récupération immédiate des fragments. Sur les fragments recueillis, il est possible de pratiquer :

- Des études histologiques

- Des études de l'incorporation in vitro d'éléments marqués.

- Des études et dosages de diverses activités enzymatiques.

3 - Recherche d'une allergie ou d'une intolérance

. L'intolérance au gluten : A la suite d'un régime strictement dépourvu de gluten, on dose les graisses fécales après réintroduction de ce gluten. On peut également doser la glutaminémie, qui s'élève plus chez le sujet normal, après surcharge à la gliadine.

. L'intolérance à certains sucres : Elle se rencontre surtout chez l'enfant. Elle est mise en évidence par la guérison habituelle grâce au régime d'exclusion.

E - CONCLUSION

Si la preuve de la malabsorption des aliments et en particulier des graisses est relativement simple à mettre en évidence, le diagnostic étiologique précis est souvent difficile à établir, et ne l'est que grâce à un faisceau de résultats faisant appel aux nombreuses épreuves que nous venons d'étudier.

OBSERVATION
ET
EXAMENS PARACLINIQUES

-:-:-:-:-:-

A - OBSERVATION

Monsieur Patrice S... est né en juin 1939. Il n'exerce aucune profession et vit avec son père, âgé de plus de 80 ans et sa soeur débile mentale, la mère étant décédée à l'âge de 47 ans d'un cancer généralisé à point de départ génital.

Un frère est en bonne santé apparente.

Le fils de ce malade, actuellement âgé de 7 ans, ne présente aucune anomalie clinique. En particulier, il n'existe aucun signe de diabète, glycémie à 0, 70 g/l ; épreuve d'hyperglycémie provoquée per os, normale. Aucun signe de malabsorption intestinale n'a été décelé. Les examens sérologiques syphilitiques sont négatifs.

On ne retrouve, chez les membres de cette famille, aucune notion de diabète ou de pathologie digestive.

Aucun fait pathologique saillant n'est découvert dans l'enfance de notre malade (en particulier, aucun épisode diarrhéique). Le premier contact avec l'hôpital a lieu en juillet 1962 où il est admis dans le service de dermato vénérologie du Docteur Harmel pour une syphilis. La cicatrice du chancre (apparu en janvier 1962), au niveau du fourreau, s'accompagne d'une adénopathie inguinale importante, d'adénopathies épitrochléennes et d'une chute des cheveux en clairières.

Un traitement de bipénicilline à doses progressivement croissantes est instauré. Quatre milligrammes de triamcinolone lui sont associés les quatre premiers jours.

Au bout de deux jours de cette thérapeutique apparaît une intolérance digestive totale avec vomissements très importants et inégalité

pupillaire. Les examens pratiqués en urgence révèlent une glycémie à 4, 35 g/l, une glycosurie à 40 g/l, une acétonurie importante (+++).

Devant cet état de précoma diabétique, le malade est transféré dans le service de Médecine du Professeur VILDE. Le diabète maigre de l'adulte jeune, révélé par une corticothérapie se montre assez instable mais finalement équilibré, en un mois d'hospitalisation avec un régime à 2 185 calories dont 265 d'hydrates de carbone et 35 unités d'insuline mixte novo lente. Le bilan n'a montré aucune des complications propres au diabète. La cure de Pénicilline a été terminée. Le malade, à sa sortie, est suivi par le service de Dermato Vénérologie en consultation externe.

Deux ans plus tard, en août 1964, Monsieur S... est à nouveau hospitalisé dans le service du Professeur VILDE, dans un tableau d'acidocétose compensée, avec glycosurie et acétonurie importantes, glycémie à 3, 92 g/l ; réserve alcaline se maintenant à 56 volumes. La rééquilibration est longue chez ce malade qui a négligé son traitement et reste très peu coopérant. Il est équilibré à sa sortie avec 43 unités d'Insuline mixte novolente. Le bilan de l'atteinte diabétique reste toujours favorable.

La surveillance de l'atteinte spécifique a été également négligée (TIT : Nelson 30 %, Immunofluorescence titre supérieur à 150). Une nouvelle cure de Pénicilline est pratiquée en cours d'hospitalisation.

Le 24 avril 1967, Monsieur S... , alors âgé de 27 ans, est adressé dans le service du Docteur GERMAIN pour diarrhée, survenant chez un diabétique négligeant son traitement. Cette diarrhée est d'apparition récente (3 mois), insidieuse. Le nombre des selles a augmenté quotidiennement et progressivement pour s'établir, en moyenne, à 7 ou 8 par jour. Le volume des excréments pour chaque selle n'a pas sensiblement changé ; leur émission, en dehors de rares épisodes de ténesme, est indolore. Elles sont très molles, presque liquides, pâles, luisantes. L'amai-

grissement, non chiffré, est évident au vu de l'habillement. A l'entrée dans le service, l'abdomen est souple, indolore, non météorisé. Le toucher rectal est normal.

L'examen cardio-vasculaire est normal, ne révélant aucun signe d'atteinte diabétique ; la pression artérielle s'établit à 10-6.

L'examen de l'appareil pulmonaire est également normal, de même que celui du système nerveux qui ne révèle aucune atteinte syphilitique. Il en est de même de l'examen somatique. Le sujet pèse 54 Kgs. Il est apyrétique.

Le 25 avril, la glycémie est à 3, 30 g/l. Le malade est mis à un régime de 2 550 calories dont 240 d'hydrates de carbone.

Le 26 avril, on procède à un examen coprologique qui révèle la présence de nombreuses gouttelettes de graisses neutres, de petites quantités de savons et d'assez nombreux débris de fibres musculaires. Il ne montre pas de grains d'amidon. L'examen direct et la culture n'ont pas permis de mettre en évidence une espèce pathologique dominante.

La recherche d'une étiologie à cette stéatorrhée est entreprise. Les investigations s'orientent tout d'abord vers le pancréas, étant soupçonnée une atteinte exocrine associée au diabète.

Le 6 mai 1967, l'amylasémie est à 52 unités, l'amylasurie à 128 unités.

Le 12 mai, les radios d'abdomen sans préparation, ne montrent aucune topographie gazeuse anormale, aucune calcification pancréatique. Le transit baryté gastro-duodénal n'objective qu'un cadre duodénal banal à gros plis. Un lavement baryté demandé par le médecin traitant le 8 mars 1967 n'avait montré qu' une colite sigmoïdienne.

Outre l'insulinothérapie (insuline rapide pendant 12 jours puis insuline retard), le malade reçoit quotidiennement des extraits enzymatiques et de l'extrait thébaïque. Ce traitement est inefficace ; le 18 mai, en effet, le poids des selles de 24 heures est de 525 g dont 34 g de lipides totaux.

Le 19 mai, il est de 985 g dont 74 g de lipides totaux.

Le diabète reste par ailleurs très difficile à équilibrer chez ce malade présentant des troubles digestifs si marqués.

Le 31 mai, une étude du transit intestinal est pratiquée à l'aide d'un comprimé de carmin à 0, 50 g, absorbé par le malade. La coloration rouge apparaît 2 H 30 après l'absorption, démontrant une accélération considérable du transit.

En raison de l'atteinte spécifique connue de ce malade, on demande un test de Nelson qui montre la présence d'anticorps immobilisants et une immobilisation spécifique à 54 %.

Le bilan lipidique effectué le 2 juin est très perturbé, caractérisé par une chute importante des lipides sanguins (lipides totaux à 3, 90 g/l, Burstein à 21 u V., triglycérides : 0, 38 g/l, cholestérol : 1, 20 g/l).

Une épreuve à l'histamine montre une hypochlorhydrie gastrique. Un nouvel examen des selles retrouve la présence de très rares grains d'amidon, de rares fibres musculaires en très grosse majorité bien digérées, de très nombreuses gouttelettes de graisses neutres, l'absence d'acides gras et de savons.

Le 7 juin, l'hypothèse d'une mucoviscidose est écartée par un test à la sueur.

La stéatorrhée reste toujours aussi intense avec un nombre de

selles dépassant souvent 10 par jour, totalisant un poids de l'ordre de 1 500 g ou même plus (voir tableau). Le traitement vitaminique (Nicobion : 3 comprimés par jour), les extraits pancréatiques (Pancréflash : 9 comprimés par jour), n'entraînent aucune amélioration de l'état du malade.

Devant l'échec de ce traitement, au vu des examens pratiqués, l'hypothèse d'une origine pancréatique de cette stéatorrhée est abandonnée et l'on s'oriente, sur le plan étiologique, vers un syndrome de malabsorption intestinale dont il reste à déterminer l'origine. Deux transits barytés de l'intestin grêle sont pratiqués les 9 et 19 juin 1967.

Le premier, en raison de la rapidité surprenante du transit n'a pas permis une opacification satisfaisante.

Le second montre que 2 h 30 après l'absorption de la bouillie barytée, les anses iléales sont déjà opacifiées. Trois heures après, le coecum est atteint ; cinq heures après, toute la bouillie barytée opacifie le coeco ascendant. Il s'agit donc d'un transit du grêle très rapide, sans aucune gêne de ce transit.

Les selles sont toujours aussi nombreuses. Le poids quotidien se situe entre 1 500 et 2 100 g. Leur examen montre toujours une flore banale sans espèce pathogène dominante, la présence de très nombreuses gouttelettes de graisses neutres, sans acides gras ni savons.

Le 19 juin, la calcémie est à 109 mg/l, la sidérémie basse à 60 microgrammes pour 100 ml, expliquant l'anémie à 3 500 000 globules rouges.

Le 24 juin, le malade sort du service. Le diabète est équilibré, le problème de la stéatorrhée demeure. Pour l'éclaircir, un rendez-vous a été pris pour lui dans le service du Professeur Charles DEBRAY, en vue d'une biopsie de l'intestin grêle.

Cet aspect est identique à celui que l'on observe dans d'authentiques sprues". (Se reporter à l'iconographie à la fin de l'observation).

Le 20 juillet, Monsieur S... est de retour dans le service où l'on instaure un régime sans gluten basé sur celui préconisé par PEQUIGNOT, et que nous verrons au chapitre du traitement.

A la suite du nouveau bilan biologique pratiqué (glycémie, glycosurie, cétonurie, hématologie, sidérémie, calcémie, étude des selles), on adjoint au régime :

- Les vitamines B 12 : 1 000 gammas par jour
- Les vitamines B 6 : 500 mg par jour
- Nicobion : 1 g par jour
- Du Protoxalate de fer : 0, 50 g/jour
- Une nouvelle cure de Pénicilline est entreprise, en raison de la remontée des taux du Nelson (présence d'anticorps immobilisants, immobilisation spécifique à 100 %), associéeles premiers jours au Célestène.

Le malade sort le 3 août 1967. Le poids et le nombre des selles est en nette diminution, le diabète est convenablement équilibré avec 32 unités d'insuline mixte novo-lente. L'état général s'est considérablement amélioré.

Monsieur S... est réhospitalisé dans le service le 12 janvier 1968, pour asthénie, amaigrissement de 5 à 6 kgs et persistance de la stéatorrhée (10 selles par jour). Il s'avère en fait que ce malade très indiscipliné a complètement abandonné son régime diabétique sans gluten un mois environ après sa sortie du service. Chez ce malade, apyrétique à son entrée, c'est principament une symptomatologie pulmonaire qui a attiré l'attention, faite d'une petite toux sèche, non productive, d'une matité de la moitié inférieure de l'hémithorax droit avec diminution du murmure vésiculaire et présence de râles crépitants.

En ce qui concerne le reste de l'examen somatique, il faut noter :

- Une pression artérielle basse : 10, 5 - 8
- Quelques brûlures à la miction
- Surtout l'absence des rotuliens et des achilléens qui étaient présents lors du précédent examen.

Le 15 janvier, la température monte à 40° ; elle coïncide avec une aggravation des signes pulmonaires. L'examen des crachats montre la présence de Bacilles de Koch à l'examen direct. Une culture est faite. Un traitement antibacillaire est aussitôt entrepris comportant chaque jour : Streptomycine : 1, 50 g, Isoniazide 600 mg, Trécator : 1 g. Médicaments que l'antibiogramme montrera être parmi les plus actifs.

L'audiogramme préalable est normal ; il le restera tout au long des hospitalisations successives.

L'évolution radiologique est suivie régulièrement. Nous en donnerons plus loin les clichés les plus marquants accompagnés de leur interprétation.

Sur le plan digestif, la langue est sèche et dépapillée, les selles varient autour de 10 par jour. Un lavement baryté est pratiqué. L'aspect radiologique est normal. Grâce à la reprise du régime sans gluten, les signes buccaux s'amendent et le nombre des selles diminue rapidement. En raison d'un état général précaire et de l'anémie, le malade reçoit 500 cc de sang le 15 janvier.

En ce qui concerne le diabète, il est assez bien équilibré avec 23 puis 25 unités de Rapitard.

Le 27 janvier, la température cède brutalement et revient à la

normale après une brève phase d'hypothermie.

Progressivement l'état général s'améliore, avec reprise de l'appétit et du poids. Après des bacilloscopies positives, la première bacilloscopie négative apparaît le 29 mars 1968. Les bacilloscopies ultérieures le resteront.

Le nombre des selles reste stable, entre 3 et 5 par jour en moyenne.

Une pigmentation des membres inférieurs est apparue. Cette pigmentation, associée à une asthénie persistante malgré l'amélioration de l'état général et à une hypotension, suggère une insuffisance corticc-surrénale qui est confirmée par la diminution de l'excrétion urinaire des stéroïdes surrénaliens.

Un syndrome polyarthralgique fait son apparition le 21 mars 1968, touchant poignets, coudes, genoux, qui sont très douloureux, discrètement chauds et tuméfiés. Ces signes sont rapidement résolutifs.

Aucun signe d'atteinte streptococcique n'est découvert. Waaler Rose - Latex sont normaux.

Plus importante à considérer est l'amyotrophie des membres inférieurs qui se manifeste quelque temps plus tard. Elle s'accompagne de paresthésies, de douleurs dans les jambes, surtout ressenties à la marche. Cependant, l'abolition des réflexes notée avant tout traitement par l'Isoniazide, suggère à la polynévrite une origine en rapport avec le diabète plutôt que par toxicité médicamenteuse. Pensant que cette symptomatologie préexistante pourrait être aggravée par l'Isoniazide, on en décide l'interruption. Le traitement antibacillaire comporte alors chaque jour :

- Streptomycine : 1 g
- Trécator : 1 g
- P.A.S. : 12 g

Les douleurs et paresthésies des membres inférieurs régressent de même que la pigmentation.

Le 16 mai 1968, le malade sort avec un état général satisfaisant, des selles peu nombreuses, un diabète équilibré. Seul signe persistant : la discrète pigmentation des membres inférieurs. Le poids est passé de 48 à 55 Kgs. La sérologie syphilitique montre la persistance d'un taux élevé d'anticorps (Nelson : 96 %, Kline < 0, Kolmer cardiolipsine et Kolmer Reiter anticomplémentaires). Le traitement comporte :

- Régime diabétique sans gluten
- P.A.S. : 12 g
- Streptomycine : 1 g
- Trécator : 1 g
- Vitamines B 1, B 6, Nicobion.
- Insuline Mixte Novo-Lente : 44 unités.

Le malade est revu en consultation le 17 juin. La Streptomycine est continuée, mais à la dose de 1 g tous les deux jours, le Tréventix : 2 comprimés par jour, le P.A.S. : 12 g par jour.

Le 29 juillet, le poids est à 57 Kgs, l'état général très amélioré. Le traitement est poursuivi. L'amélioration est également très nette sur les radios de poumons.

Le 31 octobre 1968, le poids et le nombre des selles sont stables, l'examen pulmonaire satisfaisant. Seul fait notable, une éruption en ailes de papillon de la région paranasale, maculaire, granuleuse, donnant un aspect pseudo-lupique. Le Dermatologue consulté pense qu'il

ne s'agit ni d'une lésion d'origine tuberculeuse, ni d'un lupus érythémateux disséminé. Il pourrait s'agir, soit d'eczématides, soit d'une réaction au Trécator.

Le 30 mai 1969, Monsieur S... est à nouveau hospitalisé pour une reprise de l'évolutivité de sa tuberculose pulmonaire ; il a de lui-même arrêté son traitement antituberculeux en novembre 1968. Depuis le mois de février, il présente une asthénie de plus en plus intense, un amaigrissement, des sueurs nocturnes, un fébricule le soir. Les radios de poumons demandées par son médecin traitant peu avant son entrée dans le service objectivent la reprise de l'évolution de la tuberculose. L'examen direct montre la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants.

Le traitement comprenant :

- Streptomycine : 1 g par jour,
- P.A.S. : 20 g par jour,
- Rimifon : 600 mg par jour

est repris.

Le diabète reste équilibré, de même que le nombre des selles reste stable, le malade semblant avoir un peu mieux observé son régime.

Il est transféré au sanatorium d'Hauteville le 27 juin 1969. Le dernier bilan pratiqué au sanatorium le 13 février 1970 est satisfaisant.

Outre l'association diabète sprue à laquelle nous nous intéresserons particulièrement, l'existence, chez notre malade, d'une syphilis, l'éclosion d'une tuberculose, appellent quelques commentaires.

B - EXAMENS PARACLINIQUES

Date	Poids du malade	Régime sans gluten	Nombre de selles par 24 H	Poids des selles par 24 h	Teneur des selles en lipides par 24 H	Lipides totaux g/l	Cholestérol g/l	Ca^{++} mg/l	Sidérémie μ g/100ml
27.4.67	55 Kgs	-							
5.5.67	55 Kgs	-							
11.5.67	55 Kgs	-							
18.5.67	56 Kgs	-	10	520 g	34 g				
19.5.67	56 Kgs	-	5	985 g	74 g				
25.5.67	56 Kgs	-	12						
2.6.67	58 Kgs	-	14	1500 g		3,90	1,20	102	
6.6.67	58 Kgs	-	7	1795 g					
8.6.67	58 Kgs	-	9	2098 g					
16.6.67	58 Kgs	-	14	1900 g					
19.6.67	58 kgs	-	14	1800 g				109	60
21.7.67	54 Kgs	-		1250 g					60
26.7.67	53 Kgs	+		1200 g				95	
1.8.67	53 Kgs	+		1100 g					
12.1.68	48 Kgs	+	6					94	60
26.1.68	47,5	+	4						
9.2.68	47 Kgs	+	5						
23.2.68	47,5	+	6			4,50			
4.3.68	50 Kgs	+	4	900 g	0,85 g			97	
22.3.68	51 Kgs	+	5						
10.4.68	52 Kgs	+	3						

Date	Poids du malade	Régime sans gluten	Nombre de selles par 24 H	Poids des selles par 24 h	Teneur des selles en lipides par 24 H	Lipides totaux g/l	Cholestérol g/l	Ca^{++} mg/l	Sidérémie μ g/100m
1. 5. 68	54 Kgs	+	4	719 g	2, 38 g			102	
10. 5. 68	54 Kgs	+	6			5, 40	1, 60	102	
26. 5. 68	54 Kgs	+	4						
3. 6. 68	55 Kgs	+	4						
17. 6. 68	54, 5	+	4	700 g					
30. 5. 69	51 Kgs	+	6					102	
2 . 6. 69	50 Kgs	+	6					30	
13. 6. 69	50 Kgs	+	7	1055 g	53 g				

BILAN GENERAL

Vitesse de sédimentation globulaire		1re heure	2e heure	24e heure
Première hospitalisation	22. 2. 67	17	40	100
Deuxième hospitalisation	13. 2. 68	83	115	125
	4. 3. 68	70	100	123
	22. 3. 68	80	111	122
	8. 5. 68	14	35	98
	26. 6. 68	8	22	70
	30. 7. 68	15	34	79
Troisième hospitalisation	29. 5. 69	89	119	128

Indice d'Haptoglobine

- Deuxième hospitalisation 4.8.68 : 3,50
  8.5.68 : 1,50
- Troisième hospitalisation 30.5.69 : 3,40

Amylasémie - Amylasurie

	Amylasémie	Amylasurie
- 6.5.67	52 u Somogyi	128 u Somogyi
- 21.7.67	40 u Somogyi	128 u Somogyi
- 3.6.69	40 u Somogyi	520 u Somogyi

Pyruvicémie

Normale < 1 mg pour 100 ml

- 16.1.68 : 1,71 mg/ 100 ml
- 8.3.68 : 2,34 mg/ 100 ml
- 9.4.68 : 1,38 mg/ 100 ml
- 10.5.68 : 1,03 mg/ 100 ml
- 30.5.69 : 0,55 mg/ 100 ml

Test à la sueur

- 7.6.67 Poids de sueur : 259 mg
  CI : 67 mEq pour 100 mg de sueur

Figlu

- 19.1.68 : L'élimination urinaire de l'acide formiminoglutamique après dose de charge d'histidine est de 34 mμ/h (n < 0,5 mμ/l)

Fibrinémie

- 22.3.68 : 5,2 g/l

Latex. Waaler-Rose

- 22.3.68 : négatif

Antistreptolysines

- 2.3.68 : 100 unités

Acide lactique

- 9.4.68 : 12,5 mg/ml (n : 6 à 16 mg/ml)

17 Cétostéroïdes - 17 OH

	17 Cétostéroïdes	17 OH
- 17.1.68	1,5 mg/24 heures	2,40 mg/24 h
- 12.3.68	1,50 mg/24 h	5,20 mg/24 h
- 11.5.68	2 mg/24 h	8 mg/24 h

F.S.H.

- 13.5.68 : négatif à 3 unités souris/24 h
taux très faible

Numération Formule Sanguine

	27.5.67	13.6.67	21.7.67
Globules Rouges	4 000 000	3 500 000	4 600 000
Globules Blancs	4 700	5 200	6 000
Hémoglobine	12,25g%ml	10,50 g%ml	13 g%ml
Valeur Globulaire	1	1	0,94
Polynucléaires Neutrophiles	80 %	80 %	60 %
Polynucléaires Eosinophiles	6 %	0	0
Polynucléaires Basophiles	0	0	0
Lymphocytes	12 %	18 %	34 %
Monocytes	2 %	O %	6 %

	14. 1. 68	16. 1. 68	16. 2. 68
Globules Rouges	3 890 000	4 500 000	4 200 000
Globules Blancs	6 500	7 800	5 700
Hémoglobine	11, 68 g%ml	13 g%ml	11 g% ml (CHM 29%)
Valeur Globulaire	0, 94		
Polynucléaires Neutrophiles	78 %	74 %	78 %
Polynucléaires Eosinophiles	2 %	0 %	2 %
Polynucléaires Basophiles	0	0	0
Lymphocytes	12 %	24 %	18 %
Monocytes	8 %	2 %	2 %

	8. 5. 68	25. 6. 68	29. 5. 69
Globules Rouges	5 300 000	5 400 000	3 500 000
Globules Blancs	4 100	5 900	5 200
Hémoglobine	14 g%ml (CHM 26%)	15 g%ml (CHM 28%)	(9 g%ml (CHM 25, 5%)
Valeur Globulaire			
Polynucléaires Neutrophiles	56 %	58 %	68 %
Polynucléaires Eosinophiles	2 %	0 %	2 %
	0	0	0
Lymphocytes	43 %	38 %	22 %
Monocytes	0	4 %	8 %

Ionogramme - Urée

	25. 4. 67	12. 1. 68	30. 5. 69
Na^+	138	138	138
K^+	4, 2	4, 7	5
CO3H	27	28	31
Cl	94	100	97
Prot.	16, 4	15	17
Urée	0, 20 g/l	0, 24 g/l	0, 16 g/l

Protéinurie (laboratoire

26. 5. 68 : 0, 20 g/24 heures ; 13. 6, 69 : négative

ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES

	12 Janvier 1968		22 Mars 1968	
Protéines totales	70 g/l		78 g/l	
	Pourcentages	Taux g/l	Pourcentages	Taux g/l
Albumine	42	29	40	31
Alpha 1 globulines	7	5	7	5, 5
Alpha 2 globulines	18	13	15	12
Bêta globulines	8	6, 5	9	7
Gamma 1 globulines	6	4	9	7
Gamma 2 globulines	19	13, 5	20	15, 5

Conclusion : Albumine basse

Alpha 2 globulines élevées

Gamma globulines peu homogènes

Taux de protéines plutôt élevé

EPREUVE DE CHLORHYDRIE GASTRIQUE HISTAMINIQUE

5 Juin 1967

N°	Volumes (ml)	Aspect	Acidité libre Déficit en acide Exprimé en Cl	Acidité totale
0	122	Blanchâtre	74 mEq	24 mEq
1	50	Brunâtre	40 mEq	62 mEq
2	38	Brunâtre	62 mEq	82 mEq
3	25	Blanchâtre	30 mEq	46 mEq
4	30	Blanchâtre	14 mEq	30 mEq
5	23	Blanchâtre	16 mEq	34 mEq
6	26	Blanchâtre	20 mEq	38 mEq

Volume total : 192 ml

Débit chlorhydrique : 3, 30 mEq. Faible mais échantillons accusant un déficit en acide.

EPREUVE A LA SECRETINE

(25.05.67)

Temps après injection	Volume (ml)	Aspect	Acidité totale (mEq/l)	Activité trypsique	Lipase
30 mn	12	Brunâtre	24	Positif au 1/640e	7
40 mn	10	Verdâtre	18	Positif au 1/160e	7,5

INCIDENCES DE LA SYPHILIS

ET DE LA TUBERCULOSE

-:-:-:-:-:-

I - LA SYPHILIS (56)

Nous avons vu qu'elle a amené le malade pour la première fois à l'hôpital, en consultation de Dermato-Vénérologie, en 1962. Le chancre datait de janvier 1962. Lors de la consultation de juillet 1962, on était en présence d'une syphilis primo-secondaire avec cicatrice du chancre au niveau du fourreau , adénopathie inguinale satellite, adénopathies épitrochléennes et chute des cheveux en clairière.

L'éradication a nécessité trois cures successives de Pénicilline.

Au cours de la deuxième hospitalisation, nous avons noté que notre malade présentait une abolition des achilléens et des rotuliens. Il est bien connu que le tabès, la plus connue des atteintes médullaires syphilitiques, débute souvent par une abolition des achilléens. Il existait de plus des douleurs diffuses, sourdes des membres inférieurs prédominant au niveau de la loge antéro-externe. Ces douleurs n'ont jamais eu le caractère de décharges "en éclairs" caractéristiques du tabès. Par ailleurs les examens neurologiques successifs n'ont jamais permis d'objectiver ni ataxie, ni Argyll-Robertson, ni douleurs fulgurantes (pas de crises gastriques), ni anesthésie profonde, ni troubles trophiques, ni troubles génito-urinaires caractéristiques de cette maladie. Il est donc logique de penser que, grâce au traitement, l'atteinte syphilitique s'est limitée aux signes que nous avons décrits.

Une autre question pouvait être envisagée, à savoir les rapports possibles entre syphilis et diabète, syphilis et sprue idiopathique.

En ce qui concerne le diabète, s'il existe des diabètes insipides syphilitiques (VILDE, DUCROT : Revue Médicale du Nord Est, mai-juin 1955, n° 36), la littérature ne fait mention d'aucune relation entre diabète sucré et syphilis. Il en est de même en ce qui concerne la sprue idiopathi-

que. La syphilis peut donc être considérée comme épiphénomène.

Le seul lien, dans le cas présent, existant entre le diabète et la syphilis est tout à fait indirect. Il semble bien en effet que la corticothérapie, pourtant brève, destinée à éviter une réaction d'Hexheimer, a joué le rôle de révélateur du diabète alors que ce dernier était inconnu ; en deux jours le malade s'est trouvé en précoma diabétique, à la suite de ce traitement.

Il est bien établi que les glucocorticoïdes entraînent principalement une augmentation du catabolisme protidique et une exagération de l'anabolisme glucidique par néoglycogenèse à partir des protides glycoformateurs au niveau du foie. On note ainsi une augmentation des réserves glycogéniques du foie et, dans une moindre mesure, des muscles. Ils inhibent l'utilisation périphérique du glucose (la phosphorylation du glucose sous l'influence de l'hexokinase est réduite en présence d'extraits corticosurrénaux). Ils augmentent les besoins en insuline ou s'opposent à son action au niveau de la membrane cellulaire. Ils accroissent aussi le catabolisme lipidique. L'excès d'acides gras et d'acide pyruvique qui en résulte peut servir à la synthèse de glucides (28).

Ces phénomènes sont bien connus des cliniciens, chez les malades traités par les corticoïdes pendant des périodes de longue durée. Il s'agit du diabète induit par le traitement cortisonique. Cet état diabétique est le plus souvent réversible mais la réversibilité est variable selon les doses employées, la durée du traitement et la susceptibilité individuelle.

Chez le diabétique, l'aggravation du diabète pré-existant a été prouvée. On observe une augmentation de la glycémie, de la glycosurie, des besoins en insuline. L'hyperglycémie sévère due aux corticoïdes s'accompagne souvent d'acidose dans le diabète maigre, alors que dans

le diabète gras, la cortisone n'a qu'une faible activité cétogène.

Notre malade, diabétique méconnu, en équilibre vraisemblablement précaire, a été précipité dans l'acido-cétose par une dose de corticoïdes pourtant faible qui a suffi à détruire cet équilibre.

II - LA TUBERCULOSE

(20) (21) (27) (102) (108)

La filiation entre le diabète et la sprue idiopathique d'une part, et la tuberculose pulmonaire d'autre part, est encore plus évidente que celle que nous venons d'envisager entre le traitement par les corticoïdes et la révélation du diabète sucré.

Rôle de la dénutrition

Tous les médecins ont observé au cours des disettes, des guerres et observent encore dans certains pays sous-développés où la nourriture est pauvre quantitativement et qualitativement, une augmentation de la fréquence, une aggravation de la tuberculose, dont les formes anatomo-cliniques se modifient parfois.

On sait que, si la suralimentation n'est pas capable d'éviter à un sujet de devenir tuberculeux, le déficit calorique qu'entraîne la dénutrition diminue considérablement la résistance de l'organisme. Outre cet aspect quantitatif, on sait que, sur le plan qualitatif, la carence protidique, les carences en vitamines, favorisent électivement la tuberculose.

C'est ainsi que la tuberculose est statistiquement plus fréquente dans les états de dénutrition, de restriction diététique, de carence d'absorption que l'on rencontre au cours des affections douloureuses chroniques du tube digestif (maladie ulcéreuse), au cours des diarrhées au long cours dont nous avons déjà donné toutes les étiologies possibles, au cours de l'alcoolisme.

Rôle du diabète sucré.

Le diabète sucré, pour sa part, a depuis longtemps été considéré comme l'une des maladies faisant le "lit de la tuberculose" (M. BIDERMANN).

Les statistiques du bilan mortalité par conjonction du diabète et de la tuberculose étaient impressionnantes il y a 30 ans (7 sur 10).

Même actuellement, dans les pays où la tuberculose est statistiquement la moins fréquente (Suède), le pourcentage des diabétiques tuberculeux est bien plus élevé que celui des tuberculeux non diabétiques. Une statistique suédoise de 1958 fait état de 3, 6 % de tuberculose pulmonaire chez les diabétiques contre 0, 88 % dans le reste de la population. De même aux Etats-Unis, à Philadelphie, dans une étude sur 3 106 diabétiques, on s'aperçoit que le pourcentage de tuberculose pulmonaire est de 8, 4 % alors qu'il n'est que de 4, 3 % dans le reste de la population. Les statistiques allemandes font état d'une morbidité tuberculeuse trois fois plus élevée chez les diabétiques que dans le reste de la population.

En outre, la tuberculose est plus fréquente chez le diabétique jeune (diabète maigre avec dénutrition) que dans le diabète gras. Pour ROOT, trois fois plus de tuberculeux chez les diabétiques maigres que chez les diabétiques gras.

Pour expliquer la fréquence de la tuberculose pulmonaire chez le diabétique, on a incriminé successivement : un trouble du pouvoir phagocytaire des macrophages chez le diabétique ; la surcharge tissulaire en glucose avec déficit du système réticulo-endothélial ; une modification du métabolisme du fer ; une augmentation des déchets acides qui favoriserait la prolifération du bacille de Koch).

Il ressort de ces statistiques que tout diabétique doit être contrôlé rigoureusement et périodiquement par radiographie pulmonaire. Elles soulignent en outre, s'il en est besoin, la nécessité de la prophylaxie antituberculeuse.

Sur le plan clinique (LESTRADET, JEZEQUEL) ; la tuberculose ne présente pas une forme particulière. Elle nécessite souvent l'augmentation des doses d'insuline devant l'apparition d'une cétose et le passage à l'insuline chez les malades traités par les hypoglycémiants oraux. Les images radiologiques sont celles des aspects habituellement rencontrés dans les tuberculoses ulcéro-caséeuses. Les auteurs soulignent simplement la fréquence plus grande chez le diabétique des tuberculoses bilatérales et rapidement excavées.

Par la dénutrition très importante dont la sprue idiopathique est la cause, par le diabète mal équilibré, et surtout par son indocilité qui lui ont fait négliger régime diabétique et régime sans gluten, notre malade avait accumulé les risques de faire une tuberculose, et, une fois traitée, de faire une récidive.

La tuberculose pulmonaire qu'il a présentée était bilatérale, peu excavée lors de la première hospitalisation rapidement cavitaire lors de la récidive, comme cela se rencontre souvent chez les diabétiques de la littérature.

Cette tuberculose, comme dans les cas d'association de la littérature, a nécessité au début une augmentation de l'insuline. Le diabète, en raison d'une part de la tuberculose, d'autre part des troubles digestifs, a été difficile à équilibrer.

Avant de nous intéresser au problème de l'association diabète sprue et des relations qui peuvent exister entre ces deux affections, nous étudierons la clinique et le traitement du syndrome de malabsorption intestinale par atrophie diffuse de l'intestin grêle.

LE SYNDROME DE MALABSORPTION INTESTINALE PAR ATROPHIE DE L'INTESTIN GRELE CHEZ L'ADULTE

-:-:-:-:-:-

I - SIGNES CLINIQUES

(1) (4) (12) (15) (19) (23) (26) (41) (42) (46) (53) (54)
(60) (73) (75) (79) (86) (88) (105) (111) (112) (130) (131)

La sprue idiopathique présente un extrême polymorphisme séméiologique, conséquence d'une malabsorption intestinale globale ou partielle. Cependant, il est possible de grouper les signes en deux grands syndromes :

- Le syndrome intestinal
- Le syndrome carentiel.

A - LE SYNDROME INTESTINAL

. La diarrhée

C'est le symptome majeur dans 80 à 95 % des cas (série de HINDLE et CREAMER : 50 cas) (79) (série de 7 cas de DHUMEAUX, ERLINGER, RAMBAUD, BERNIER) (12). Dans ces mêmes séries, dans les études d'ASTRUC (thèse Lyon) (4), dans celles de GIRARD et BEL (75), il est fait état de 3 à 5 selles par jour en moyenne, mi-consistantes, jamais hydriques, accompagnées de douleurs abdominales (15 à 55 % des cas).

Notre malade présentait effectivement une diarrhée ayant ces caractères, accompagnée parfois de douleurs abdominales ou de ténesme, mais le nombre des selles était fréquemment plus important que la moyenne trouvée dans la littérature.

. Les selles

Elles sont, dans tous les cas décrits, très volumineuses, de l'ordre du kilogramme par 24 heures ou même plus (au lieu de 100 à

200 g normalement), non moulées, fétides, assez claires, luisantes, parfois mousseuses. Elles sont surtout caractérisées par la présence d'une quantité anormale de graisses. En effectuant un bilan chimique de l'excrétion graisseuse avec une ration alimentaire lipidique connue (50 à 140 g/jour), le taux des graisses fécales dépasse largement le taux de 5 g/jour admis comme normal par la plupart des auteurs. Classiquement, la stéatorrhée de la sprue est constitutée d'acides gras et de savons, les graisses neutres étant dédoublées par la bile et la lipase pancréatique. D'après CATTAN, cette règle n'est pas absolue.

Pour notre part, les selles de notre malade, si elles répondaient bien à tous les caractère précités, (le poids en particulier oscillait entre 1 500 et 2 100 g), contenaient par contre une majorité de graisses neutres et relativement peu de savons et d'acides gras.

Les examens parasitologiques et bactériologiques sont toujours restés négatifs ; il n'y a pas de fibres non digérées comme dans la plupart des cas rapportés par les auteurs.

. L'étude radiologique de l'Intestin grêle (112)

Elle montre un aspect de "grêle fonctionnel", non spécifique de la sprue idiopathique, d'intensité variable selon la gravité de la maladie. Le transit est parfois accéléré (c'est le cas chez notre malade), mais, selon les auteurs, assez souvent ralenti avec dilution de la baryte dans le liquide d'hypersécrétion, modification du relief muqueux très marqué par endroits, beaucoup moins à d'autres (aspect atone), hypertonicité de la paroi du grêle.

B - LE SYNDROME CARENTIEL

Il est extrèmement varié puisqu'il traduit un trouble plus ou moins marqué de l'absorption d'un ou plusieurs des nombreux métabo-

lites qui, nous l'avons vu au chapitre de physiologie, sont absorbés au niveau de l'intestin grêle. Les groupements symptomatiques les plus divers peuvent ainsi s'observer.

. L'état général

L'amaigrissement et l'asthénie sont quasi constants (80 à 95 % des cas pour HINDLE et CREAMER) (79), ainsi qu'un certain degré d'hypotension (maxima de 10 à 11 cm de mercure). L'amaigrissement, comme nous l'avons noté dans l'observation, est rapide et important, parallèle à l'intensité de la stéatorrhée. Il est parfois masqué par des oedèmes découlant essentiellement d'une hypoprotéinémie à 55 g/l ou moins selon les auteurs.

. Les manifestations anémiques

Elles sont de type et d'intensité variables.

- parfois anémie parabiermérienne (carence mixte en vitamine B 12 et acide folique) hyperchrome et macrocytaire.

- plus rarement hypochrome microcytaire et sidéropénique comme c'est le cas dans notre observation. Cette anémie a nécessité chez notre malade transfusion et thérapeutique martiale. La carence en acide folique a été démontrée chez lui par la présence de taux élevés de Figlu dans les urines après une charge en histidine.

- des manifestations mineures du syndrome neuro-anémique (paresthésies des extrémités, hyporéflexie tendineuse) sont notées dans la littérature.

. Les lésions muqueuses digestives : la glossite est de fréquence variable (de 25 à 90 % des cas pour HINDLE et CREAMER) (79). Elle est plus ou moins accusée selon la gravité et le degré d'évolution de l'affection, de la simple langue rouge à l'atrophie complète des papilles comme on la rencontre dans l'anémie de Biermer.

La stomatite aphteuse (spruw = aphte en hollandais) se rencontre également dans les formes sévères.

La glossite n'était survenue chez notre malade que lors de la seconde hospitalisation, en raison de l'aggravation des signes de malabsorption dus à l'abandon de son traitement.

La muqueuse gastrique, d'après les auteurs, ne présente jamais l'aspect d'atrophie en aires de la gastrite Biermérienne. Le chimisme gastrique est assez souvent hypochlorhydrique. Ces lésions de muqueuses sont les témoins des carences vitaminiques (B1, B2, B12, PP, etc.)

. Les manifestations de carence calcique

Des simples signes de spasmophilie (crampes musculaires, contractures des mains) faisant rechercher les signes de Chvostek, de Trousseau, aux accès typiques de tétanie, plus rares. On peut rencontrer également des douleurs osseuses du rachis et du thorax traduisant une déminéralisation. Les troubles de croissance se voient chez l'adolescent. La calcémie est le plus souvent abaissée, mais il est possible de trouver des taux sanguins normaux. Ces troubles sont en rapport avec le défaut d'absorption du Calcium et de la Vitamine D, mais également avec l'excrétion en excès par précipitation sous forme de savons avec les acides gras non absorbés.

Les douleurs osseuses sont présentes dans un cinquième des cas et les signes de tétanie dans 40 % des cas selon HINLE et CREAMER (79). Des manifestations d'ostéomalacie sont le symptome majeur accompagnant la diarrhée dans 3 des 7 cas de DHUMEAUX, ERLINGER, RAMBAUD et BERNIER (12).

Si à plusieurs reprises la calcémie a été trouvée abaissée chez notre malade (94 mg/l), il n'a jamais été noté de signes cliniques de carence calcique.

. Les lésions des téguments et des phanères

La peau est souvent sèche, squameuse, les ongles friables, cassants. L'hyper-pigmentation, que nous avons également remarquée, est souvent signalée par les auteurs. Elle peut être diffuse, d'allure addisonienne, mais sans taches bronzées de la muqueuse buccale.

Cette pigmentation rencontrée souvent au cours de la stéatorrhée idiopathique, suggère l'existence au cours de ce syndrome, d'une insuffisance de la corticale surrénale confirmée par la diminution, chez ces malades, de l'élimination urinaire des stéroïdes surrénaliens (FROELICH A. L. et STANDAERT LO. (73).

Chez notre malade tuberculeux, le problème pouvait se poser de savoir si cette pigmentation, associée à un déficit des stéroïdes surrénaliens, était à rattacher à la tuberculose, ou bien à la stéatorrhée idiopathique.

Il est en fait exceptionnel de rencontrer une maladie d'Addison concomitante avec une tuberculose pulmonaire évolutive. L'atteinte muqueuse, signe de grande valeur, est comme nous l'avons dit, absent chez notre malade.

Par contre, si les insuffisances fonctionnelles ne s'accompagnent généralement pas de mélanodermie (comme par exemple au cours du syndrome de SIMMONDS - SHEEHAN) celles résultant de syndromes de dénutrition peuvent en présenter une.

Ces insuffisances fonctionnelles se rencontrent dans les disettes alimentaires, les troubles gastro-duodénaux chroniques, les gastrec-

tomies, les diarrhées au long cours, en particulier (DIEZ RIVAS) au cours des sprues. Le mécanisme complexe de cette insuffisance fonctionnelle au cours des dénutritions reste inconnu, mais il se fait certainement par l'intermédiaire d'un déficit hypophysaire, comme le prouvent d'autres signes d'hypopituitarismes associés. (M.E. OLIVER-PASCUAL) (105).

Dans le cas de notre malade, outre l'insuffisance cortico-surrénale clinique et biologique, existe également une insuffisance gonadique clinique et biologique.

. Les variations de la glycémie

Elles sont dues à la malabsorption glucidique. DHUMEAUX, ERLINGER, RAMBAUD et BERNIER (12) les ont retrouvées chez les 5 malades présentant une atrophie villositaire diffuse. Cette malabsorption glucidique se traduit par un aplatissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée (retrouvé dans 94 % des cas cités par HINDLE et CREAMER) (79).

Chez notre malade diabétique, ces variations de l'absorption glucidique pourrait expliquer les difficultés rencontrées dans le traitement du diabète.

. Les variations de la lipémie

Généralement, le taux de la lipémie totale est abaissé ; ceci semble naturel étant donné le déficit d'absorption des graisses. Le déficit porterait essentiellement sur le cholestérol et les acides gras.

Nous avons vu que notre malade présentait un déficit important en lipides.

. Troubles divers

Une tendance hémorragique est souvent rencontrée, avec épista-

xis, ecchymoses, traduisant une hypoprothrombinémie par défaut d'absorption de vitamine K. BOQUIEM (23) rapporte au cours d'une sprue idiopathique une rectorragie. La muqueuse rectale avait un aspect semblable à celui d'une rectocolite hémorragique. Selon l'auteur, ces troubles étaient en rapport avec un déficit très important en vitamine K.

L'hypoprothrombinémie est présente dans 70 % des cas de la série de GREEN et WOLLAEGER citée par DHUMEAUX, ERLINGER, RAMBAUD et BERNIER (12). Ces derniers auteurs font également état de troubles du métabolisme hydrique (polyurie nocturne par retard d'absorption de l'eau), de troubles psychiatriques, d'un gros foie de stéatose à la phase ultime de la maladie.

ETUDE DE LA BIOPSIE DE LA MUQUEUSE DE L'INTESTIN GRELE.

Elle permet de faire le diagnostic par la découverte des lésions de la muqueuse, comme nous l'avons vu au chapitre de l'anatomie pathologique.

Cependant elle fait encourir des risques d'hémorragies et de perforation, d'autant que ces risques sont accrus par l'atrophie et multipliés par le nombre de prélèvements. RUBIN et DOBBINS (115) (peroral biopsy of the small intestin) ont souligné ces risques. Une perforation intestinale est survenue chez un des 7 malades cités par DHUMEAUX, ERLINGER, RAMBAUD et BERNIER (12). De l'étude des corrélations anatomo-cliniques de ces auteurs, il ressort que, lorsque l'atrophie villositaire est totale et diffuse la malabsorption est intense et globale. Par contre, lorsque l'atrophie n'est que partielle, la malabsorption est dissociée.

En présence d'une malabsorption globale, il est permis de penser que l'atrophie est vraisemblablement diffuse. Et ces auteurs

concluent : "L'étude fonctionnelle complétant les renseignements fournis par un seul prélèvement semble permettre de prévoir le degré ou l'étendue de l'atrophie".

Selon ces critères, il est permis de supposer que notre malade présente une atrophie diffuse de l'intestin grêle.

II - EVOLUTION

La sprue idiopathique a une évolution chronique mais faite de poussées entrecoupées de périodes de rémission relative voire complète.

Pendant ces périodes de rémission, on assiste à une amélioration des symptomes cliniques et biologiques, disparition de la glossite, des diverses lésions cutanées, de l'anémie, à une rétrocession du syndrome carentiel. L'état général est plus satisfaisant. Seule, la stéatorrhée, élément fondamental, persiste.

Comme chez l'enfant, l'évolution spontanée se fera vers l'aggravation progressive et la survenue de complications.

Au fur et à mesure des poussées, l'état des malades atteints de sprue idiopathique non traitée s'aggravait pour aboutir à la cachexie terminale. Cette évolution était grevée de complications : néphrite (DU BARRY); troubles endocriniens par épuisement (insuffisance surrénale, thyroïdienne, hypophysaire), perforations ou occlusions intestinales, épisodes septicémiques.

Depuis, la découverte de l'action du gluten a permis de transformer le pronostic, grâce à une thérapeutique d'exclusion.

Pour PINK et CREAMER (109), la réponse rapide à ce régime se retrouve dans 70 % des cas. Le nombre des selles diminue, de même que le poids quotidien et la teneur en graisses. Les signes de carence s'a-

mendent, aidés par les thérapeutiques adjuvantes. L'asthénie disparaît, le malade reprend appétit et poids.

Cependant, alors que chez l'enfant le régime sans gluten aboutit généralement à une amélioration et même à une guérison, permettant l'abandon du régime sans gluten après quelques années, chez l'adulte, ce régime ne donne pas la garantie formelle non seulement d'une guérison, mais même d'une amélioration.

En effet, dans 30 % des cas, la réponse n'est pas satisfaisante. Huit malades comptés dans ces 30 % ne répondent au bout de six mois que partiellement au régime. Trois malades passèrent à la chronicité, mais ils présentaient un déficit pancréatique. Cinq malades se sont aggravés ; cette aggravation ayant pu être enrayée par la corticothérapie.

RUBIN et collaborateurs (113) ont pratiqué des biopsies avant, en cours, et après traitement prolongé par exclusion du gluten. Ces auteurs ont remarqué, par des biopsies étagées, que la lésion de la muqueuse peut s'améliorer et même disparaître chez les malades répondant au régime. Les lésions distales, plus légères, guérissent les premières. L'intestin proximal est le plus sévèrement endommagé, souvent de façon irréversible (ceci pourrait être dû à son exposition à une plus forte concentration de gluten non digéré du bol alimentaire).

Par ailleurs, l'instillation par sonde de gluten trois fois par jour dans le grêle distal en apparence normal de malades en cours de traitement exacerbe les signes cliniques et fait apparaître à ce niveau les lésions d'atrophie (116).

Donc, dans les cas favorables, grâce au régime d'exclusion, on observe une amélioration clinique, biologique et histologique.

Chez notre malade, nous avons pu observer une amélioration rapide de son état grâce au régime sans gluten, mais également une dé-

térioration rapide dès que celui-ci, très indiscipliné, abandonnait son régime, assez difficile à suivre, il faut le reconnaître.

Lors de la deuxième hospitalisation, la rechute du syndrome coeliaque s'accompagnait de désordres endocriniens : hypogonadisme et insuffisance surrénale.

Oliver PASCUAL (105) fait état de signes d'hypopituitarisme avec hypogonadisme et insuffisance surrénale chez 15 malades atteints de sprue non tropicale.

Un autre fait intéressant en ce qui concerne les complications à long terme du syndrome coeliaque est la fréquence des affections malignes. HARRIS, COOKE, THOMPSON, WATERHOUSE (77) ont démontré sur une étude de 202 malades ayant présenté ou présentant un syndrome coeliaque, que cette fréquence était loin d'être négligeable. Ces tumeurs malignes touchent électivement le tube digestif, tout spécialement l'oesophage. Il s'agit soit de lymphome, soit de carcinome. Cette découverte est surtout significative chez l'homme. La durée moyenne entre le diagnostic du syndrome coeliaqueet celui du lymphome est de 21, 2 ans, alors qu'il est de 38, 5 ans pour le carcinome. Le risque de complication maligne semble décroître grâce à un régime sans gluten bien observé.

Ainsi, un régime de longue durée peut permettre aux malades répondant bien à ce régime de recouvrer un état de santé satisfaisant et d'éviter les complications.

TRAITEMENT

-:-:-:-:-:-

Références bibliographiques de ce chapitre : (1) (2) (3) (8) (34) (71) (72) (82) (83) (107) (109) (122).

Jusqu'aux travaux de l'école hollandaise sur le rôle du gluten et plus précisément de la gliadine contenue dans le gluten, la thérapeutique, comme nous allons le voir, était purement symptomatique, visant à atténuer chacun des troubles et à corriger les carences de l'organisme. Comme le disait FROEHLICH : "Dans l'ignorance où nous sommes de la pathogénie de la sprue, une thérapeutique basée sur l'étiologie de l'affection, ne peut être réalisée".

C'est ainsi qu'au fur et à mesure de l'augmentation des connaissances de la physiopathologie de l'intestin grêle, des traitements successifs ont été tentés.

Aux environs de 1950, alors que les découvertes de DICKE ne s'étaient pas répandues, le traitement s'établissait ainsi :

A - LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- Règles hygiéno-diététiques. (34)

Le repos bien entendu était de rigueur ; l'héliothérapie conseillée au cas où elle serait possible.

La diététique, dans ce syndrome de malabsorption était primordiale, les thérapeutes pensant, à juste titre, que le régime devait faire l'objet de recherches et de soins attentifs.

Selon les auteurs, divers régimes ont été proposés ; nous citerons le régime à base de bananes pour les enfants porteurs de syndrome coeliaque de Haas et Franconi (les bananes ayant l'avantage d'être pauvres en lipides, riches en glucides, riches en vitamines). Les fruits

frais ont été préconisés (en particulier, les fraises) par plusieurs auteurs (300 à 500 g/jour).

La plupart de ceux-ci s'accordaient pour ne pas supprimer totalement les graisses dont la présence conditionne l'absorption de vitamines liposolubles. Elles permettent un apport calorique important. Ils supprimaient principalement les triglycérides à longues chaînes. Le lait demi-écrémé répondait le mieux à ces exigences ; on en donnait un litre à un litre et demi par jour. Il est facilement absorbable et permet un apport de calcium non négligeable chez ces malades en déficit calcique. Les phospholipides (oeufs) peuvent être introduits dans ce régime.

En ce qui concerne les hydrates de carbone, un régime normal, sous forme de fruits crus bien mûrs, ou cuits, convient à la sprue. Ils seraient à déconseiller en cas de diarrhée de fermentation aiguë. Une ration correctement équilibrée en protides était préconisée.

La thérapeutique médicamenteuse comprenait :

. L'hépatothérapie, par extraits de foie, améliore l'état général mais reste sans effet sur la stéatorrhée.

. L'acide folique, introduit en 1943 par SPIES et MILANES dans le traitement de la sprue tropicale, par DARBY, JONES et HOHNSON en 1946 dans le traitement de la sprue nostras à la dose de 25 à 50 mg par jour en traitement d'attaque et 10 à 15 mg en traitement d'entretien. Si l'acide folique améliore l'anémie et l'état général, ASTRUC (4), CARCASSONE (34), ADLESBERG (1 - 2) constatent que la stéatorrhée demeure.

. La vitamine B 12, d'après ASTRUC et CARCASSONE,

ne semblait pas donner de meilleurs résultats que l'acide folique. Elle était utilisée dans les formes avec anémie prédominante, par voie parentérale. Elle n'avait, elle aussi, aucune action sur l'élimination des graisses.

Les troubles carentiels étaient corrigés :

. L'hypoprotéinémie de la période aiguë par les transfusions sanguines.

. La déshydratation et l'équilibre ionique par perfusions d'électrolytes.

. Dans les cas de tétanie, douleurs osseuses, calcium et vitamine D sont associés. (83).

. L'anémie hypochrome réclame un traitement martial.

. Les troubles de la coagulation signés par des perturbations des épreuves de coagulation requièrent la vitamine K par voie buccale ou parentérale.

. Les vitamines A et C sont prescrites systématiquement pour leur action sur l'état général.

Cette thérapeutique, symptomatique, correctrice est actuellement toujours utilisée selon les différents déficits d'absorption observés, associée, bien sûr, à une thérapeutique à visée étiologique.

Certains produits à cette époque ont été essayés tentant d'améliorer l'absorption. C'est ainsi que le chlorure de choline était administré en solution aqueuse à la dose de 1 à 4 g par repas, associé à l'inositol et à la méthionine. Ces substances lipotropes étaient destinées à améliorer l'absorption des graisses.

ASTRUC (4) et CARCASSONE (34) parlent également d'essais de traitements par la levure de bière ou des levures autolysées ("marmite" des Anglais) qui, dans certains cas de sprue nostras, augmenteraient

de façon substantielle l'absorption des lipides.

Le Twen 80, agent mouillant, a été également essayé à la dose de 3 à 6 g par repas. D'après CARCASSONE (34), les résultats auraient été peu probants.

Ces différentes thérapeutiques se révélaient inefficaces ou bien n'amélioraient l'absorption que de manière partielle et transitoire.

B - L'ANTIBIOTHERAPIE

Entre 1950 et 1960, alors que les découvertes de l'école hollandaise s'étaient répandues, certains auteurs (C. JIMENEZ DIAZ, MARINA FIOL, J.M. ROMEO, J.M. FRENCH) (81) ont insisté sur le déséquilibre de la flore intestinale dans la maladie coeliaque ; la stéatorrhée idiopathique, la sprue tropicale. L'équilibre de la flore intestinale est important particulièrement en ce qui concerne les vitamines (certaines bactéries synthétisent des vitamines qui sont absorbées par leur hôte) et les aminoacides qui sont décarboxylés par la flore intestinale.

Sans aller jusqu'à affirmer que le dysmicrobisme intestinal pouvait être la seule étiologie de ces trois affections, ces auteurs pensent qu'il peut, dans un certain nombre de cas, jouer un rôle primordial. J.M. FRENCH (72), en particulier, reprend en 1961 une étude de ce problème. Il prouve par tubages, études bactériologiques du contenu intestinal ainsi obtenu (hors la période digestive et au cours de celle-ci) ; par étude des selles, que, au cours de l'alimentation, de la période d'absorption, des conditions idéales sont réunies pour la prolifération de bactéries (en particulier coliforme) dans l'intestin grêle. A jeun, au contraire, l'effet antiseptique de l'acide gastrique, les contractions péristaltiques réunissent des conditions moins favorables.

FRENCH (72) a ainsi étudié l'influence des antibiotiques dans ces affections. Dans la stéatorrhée idiopathique, l'auteur a surtout étudié la réaction au régime sans gluten. Cependant, chez 15 malades pour lesquels la réaction au régime a été lente, l'auteur a utilisé les antibiotiques. Se servant de l'assimilation des graisses comme indice d'amélioration, il a observé quatre aggravations, cinq améliorations, six cas stationnaires. Parmi ces derniers, deux malades non améliorés par un premier traitement furent guéris par un nouveau traitement.

Les médicaments les plus efficaces ont été :

- Le chloramphénicol)
- La Chlortétracycline) isolés ou combinés
- L'érythromycine)

BOQUIEM (23) n'a pas obtenu de guérison avec l'auréomycine.

WIRTS et GOLDSTEIN ont guéri un malade avec de la néomycine alors que certains auteurs (JACOBSON, CHODOS et FALOON) ont observé une stéatorrhée provoquée chez des sujets normaux par 12 g de Néomycine par jour. La biopsie montrait des altérations des villosités intestinales.

On sait par ailleurs que la maladie de WHIPPLE (35) affection responsable également de malabsorption avec stéatorrhée et signes carentiels est guérie par les antibiotiques agissant sur le germe pathogène reconnu responsable de cette maladie.

Au total, l'antibiothérapie est certainement d'un apport thérapeutique important dans certains cas de sprue idiopathique réagissant mal à l'exclusion du gluten.

C - LA CORTICOTHERAPIE

Les corticostéroïdes ont été utilisés par de nombreux auteurs. Comme nous l'avons déjà vu, une insuffisance corticosurrénale clinique et biologique se rencontre souvent au cours de la stéatorrhée idiopathique (DIEZ RIVAS, FROELICH A. L. et STANDAERT) (73) l'observation de cette insuffisance a justifié le traitement des stéatorrhées idiopathiques par les corticoïdes de la surrénale.

FROELICH et STANDAERT (73) ont étudié cinq malades atteints de stéatorrhée et traités par les corticostéroïdes ; trois des malades étaient atteints de stéatorrhée secondaire à un réticulosarcome du grêle.

La corticothérapie (50 à 100 mg de cortisone, 10 à 15 mg de predisone, 1,2 mg de dexaméthasone) détermina une amélioration globale avec augmentation de l'appétit, du poids, de la protéinémie, de la prothrombinémie, de la calcémie, du bilan des graisses et de l'azote, très nette dans un cas de stéatorrhée idiopathique, beaucoup moins évident dans le deuxième cas, nulle dans un troisième cas où le décès survient malgré l'association du régime sans gluten, de la corticothérapie et de l'antibiothérapie. La septicémie terminale de ce dernier cas a, selon l'auteur, été certainement favorisée par la corticothérapie. Les deux réticulosarcomes, améliorés momentanément, sont décédés, l'un de perforation d'un ulcère d'estomac dont la nature réticulosarcomateuse a été établie ; l'autre présentait à l'autopsie un ulcère gastrique, un ulcère duodénal perforé. Ces deux cas soulignent les dangers de la corticothérapie.

Dans l'étude de PINK et CREAMER (109), 30 % des malades (soit 16 malades) ne répondaient pas au régime sans gluten. Cinq d'entre eux s'aggravaient malgré le régime. Cette aggravation a pu être enrayée par la corticothérapie (10 à 50 mg de Prédisone par jour pendant un an).

ADLESBERG, COLCHER et WANG en 1953 (2) avaient déjà essayé la corticothérapie chez des malades résistant à la thérapeutique symptomatique (l'exclusion du gluten n'a pas été mise en oeuvre par ces auteurs à cette époque), dont l'état s'aggravait. Ces auteurs avaient également remarqué une amélioration de ces malades par utilisation d'une corticothérapie prolongée mais affirmaient que ce traitement n'avait pas d'effets curatifs et que la durée de la rémission était très variable.

GIRARD et BEL (75) réservent également cette corticothérapie aux échecs du régime sans gluten, mais soulignent que, si elle peut avoir un heureux effet, "elle demande à être longuement poursuivie, ce qui n'est pas sans inconvénients et sans risques".

Il semble donc que la corticothérapie, seule, ne puisse améliorer la stéatorrhée idiopathique de façon totale et durable. Elle fait courir au malade les risques bien connus de ce traitement. Elle améliore par contre les malades qui s'aggravent malgré le régime sans gluten et doit être réservée à ces derniers.

D - LE REGIME SANS GLUTEN

(3) (8) (71) (82) (107) (109) (122)

Le régime sans gluten, grâce aux découvertes de l'école hollandaise en 1950 et 1953, représente l'élément primordial du traitement. Il représente le traitement étiopathogénique de la maladie, permettant, par le seul régime suivi de façon rigoureuse, d'obtenir la guérison dans 70 % des cas en moyenne selon les divers auteurs. On ne peut parler d'échec vrai que si l'essai, contrôlé médicalement a été suivi plus de six mois. Nous avons vu que, parmi les 30 % d'échecs, certains étaient dus à des associations morbides (en particu-

lier, pancréatites chroniques), d'autres étaient sauvés d'une issue fatale ou d'une aggravation certaine par l'association du régime et d'une corticothérapie, d'autres enfin étaient guéris par l'association du régime et de l'antibiothérapie.

Parfois cependant, malgré ces associations thérapeutiques, le malade évolue vers la mort par cachexie.

Il n'en reste pas moins vrai que l'exclusion du gluten est la pierre angulaire du traitement. Sa réalisation pratique est toujours délicate, car cette exclusion porte sur une catégorie d'aliments de consommation courante à fort pouvoir calorique. La seule exclusion du pain (300 g en moyenne par jour en France) représente une déperdition de 21 g de protides et de 750 calories.

Réalisation du régime sans gluten

Nous l'emprunterons à PEQUIGNOT qui en a fait une étude approfondie (107).

Elle pose deux problèmes :

- Ne pas commettre d'erreur, c'est-à-dire exclure réellement tous les aliments contenant du gluten.

- Compenser les déficits que provoque l'exclusion des aliments interdits.

a) Ne pas commettre d'erreurs

Il est nécessaire d'interdire tous les aliments qui sont principalement constitués de farine, c'est-à-dire toutes les farines usuelles, le pain, les biscottes, le pain de seigle, les patisseries, les biscuits, les pâtes alimentaires, la semoule, le vermicelle, les pâtes à potage. Il

faut également interdire la levure artificielle qui peut contenir de la farine mélangée à du bicarbonate de soude, les farines de bébé (les crèmes de riz peuvent être mélangées de blé), les petits déjeuners en poudre (banania, ovomaltine, phoscao, etc) ; les entremets en poudre, desserts instantanés, meringues, chapelures, aliments pour convalescents qui sont en général à base de farine.

Certaines causes d'erreur sont imprévues et font toute la difficulté d'un tel régime : fromages à tartiner, toutes les conserves de viandes, les pâtés de poissons ou de viandes, hachis, chair à saucisses, farce, saucisses, saucissons, poissons à la sauce en conserve cuisinés, haricots secs en conserve, légumes en conserve cuisinés, potages en sachets, caramels, chocolats, glaces, icecream, pâte de guimauve, pâte de fruits ; toutes les confiseries. La moutarde, la mayonnaise en tube, la sauce tomate en conserve, toutes les sauces toutesprêtes du commerce, le sel de céleri, la poudre de curry, le poivre en poudre, la sauce au raifort, etc...

Toutes ces surprises montrent combien il est difficile de ne pas faire d'erreurs et la nécessité, à moindre rechute, de mener une véritable enquête policière.

b) Compenser les déficits dus à l'exclusion des aliments interdits :

Le tableau qui suit, emprunté à l'étude de PEQUIGNOT (107) propose un type de "régime normal français" à 80 g de protéines et 2 400 calories et indique la valeur protéique et calorique des diverses rations d'aliments.

Sur le même tableau, un type de régime sans gluten est également proposé. Le plus difficile à compenser est le pain ; on le remplace par des aliments animaux et des aliments sucrés sans gluten. Il faut parvenir de toute façon à dépasser 80 g de protéines et 2 000 calories.

	REGIME NORMAL			REGIME SANS GLUTEN		
	quantités (g)	protéines	calories	quantités (g)	protéines	calories
Lait	300	10	180	500	18	300
Fromage (1)	40	8	130	60	12	200
Viande (ou poisson ou charcuterie)	150	25	250	200	33	330
Oeufs (2)	25	3	40	100	12	160
Pain (farines, céréales, pâtisseries)	300	21	750	0	0	0
Pâtes	75			0	0	0
Pommes de terre	300	6	250	300	6	250
Riz ou légumes secs	75			75	6	250
Légumes verts	300	5	90	300	5	90
Fruits	300	2	150	300	2	150
Beurre	20	1	150	20		150
Autres matières grasses	30		270	30		270
Sucre (confiture, miel, confiserie)	35		140	60		240
TOTAL :		80	2400		95	2400

(1) : A titre indicatif, un camembert pèse 250 g

(2) : Un oeuf pèse environ 50 g : 25 g signifie 3 à 4 oeufs par semaine, 100 g signifie 2 oeufs par jour.

Nous associons à ce tableau un autre comparant aliments permis et aliments défendus, établi par des pédiâtres pour la maladie coeliaque de l'enfant, mais tout aussi valable pour la sprue idiopathique de l'adulte, étant donnée l'unicité pathogénique. (8)

REGIME SANS GLUTEN

Aliments	DEFENDUS	PERMIS
Boissons	Poudres cacaotées, nescafé, ovomaltine, tonimalt, bière	Cacao pur, café, thé, ricoré, jus de fruits, eaux minérales.
Pain	Toutes les variétés de pain, biscottes, biscuits, pain d'épice, pâtisserie, gâteaux, chapelure.	Pain sans gluten (avec amidon pur de blé), biscottes sans gluten.
Farines	Farines de blé, avoine, orge, seigle, sarrasin Farines lactées Toutes les sortes de pâtes alimentaires. Semoule. Divers : flocons d'avoine, levure artificielle (farine + bicarbonate).	Farines sans gluten : ex : Rizine (Jammet), Ultrafine riz (Bouillet), Flocons de riz (Aponti), Phosphatine surprotéinée (Falière), Végélose-Sojalose (Boutroux), Farigallia légumes et fruits (Gallia), Arrow Root (Jammet), Fécule de pommes de terre Farine de maïs (si toléré). Galettes faites avec ces farines. Divers : Corn-flakes (si maïs toléré), Rice-Krispies.
Féculents ou Farineux	Légumes secs en conserve. Crème et purée de marrons du commerce.	Riz, pommes de terre, tapioca, haricots secs, lentilles, pois, châtaignes.
Lait	Lait en poudre enrichi en farine (ex. Lémiel)	Lait frais, lait en poudre, babeure, Vegelact C.
Fromage	Fromages à tartiner (type crème de gruyère).	Yaourts, autres fromages.
Oeufs Viandes Poissons	Conserves de viande et de poissons préparées avec de la farine Aliments infantiles "avec gluten" (ex. épinards, oeufs, gruyère ; colin mousseline ; légumes colin ; jardinière au jambon ; timbale à la viande et aux oeufs ; veau-vermicelle ; poulet-semoule (Guigoz, Jacquemaire)	Oeufs Poissons Toutes viandes blanches et rouges volailles, lapin, jambon, abats Aliments infantiles "sans gluten" (liant à base de crème de riz et de tapioca) (Nestlé, Guigoz, Jacquemaire, Gallia)

Aliments	DEFENDUS	PERMIS
Graisse	Restriction, mais non exclusion	Huiles. Beurre, Astra, Planta, crème fraîche.
Légumes	Légumes et potages de légumes en sachet et en conserve Légumes contenus dans les aliments infantiles "avec gluten"	Tous les légumes verts. Légumes homogénéisés "sans gluten"
Fruits	Desserts "avec gluten" (ex : abricots, raisins, pruneaux oranges-bananes (Jacquemaire, Guigoz)	Fruits frais (particulièrement bananes, pommes). Fruits homogénéisés "sans gluten".
Desserts	Confiserie : chocolats, caramels, nougats, pâtes de fruits, pâtes d'amandes, dragées, bonbons fourrés, etc... Glaces Desserts en poudre et en conserve.	Sucres : saccharose, glucose, fructose, dextrine, maltose. Miel, confitures "maison". Bonbons acidulés. Desserts à base de farines permises.
Condiments	Sauces blanches, roux... Sauces toutes prêtes (ex : sauce tomate) Moutarde, mayonnaise... Bouillon Kub, sel céleri... Poivre en poudre...	Condiments au vinaigre. Sel ordinaire Poivre en grains.

Tableau emprunté à l'article de J. BATTIN et Mme P. CHAVOIX : "Conduite pratique du régime sans gluten chez l'enfant" Bordeaux Médical, n°7, juillet 1968.

EFFETS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DU REGIME SANS GLUTEN

Nous avons déjà parlé des résultats de PINK et CREAMER (109) faisant état de 70 % de résultats parfaits. FRENCH (71), sur 33 cas de sprue idiopathique, relève dans 15 cas une maladie coeliaque de l'enfance et obtient 26 succès et 7 échecs avec le régime. Les succès se sont manifestés par la régression de la diarrhée, de la glossite, de la stomatite, la reprise de l'appétit et de l'énergie, le gain de poids, la guérison hématologique. Dans 16 cas, le taux des graisses fécales diminue à moins de 7 g par jour. Parmi les causes d'échecs, l'auteur retrouve souvent un abandon pur et simple ou une erreur de régime.

Il faut enfin noter que la seule différence entre l'enfant et l'adulte quant à la réponse de ce régime, réside uniquement dans la période de rétablissement qui est habituellement de 3 à 6 semaines chez l'enfant et de 3 à 6 mois chez l'adulte.

EFFETS DU REGIME SUR LES LESIONS HISTOLOGIQUES.

Les travaux de RUBIN (115) (116) (117), SAMLOFF M., DAVIS J.S., SCHENK E.A. (119), ont montré, comme nous l'avons déjà dit, une régression des lésions histologiques (observées sur des biopsies étagées, avant et pendant un régime sans gluten) débutant à la partie distale du grêle. La partie proximale, la plus exposée, présentant même en période de guérison clinique des lésions histologiques. L'introduction par sonde de gluten induit de nouvelles lésions sur une partie normale de la muqueuse d'un malade en cours de guérison.

Quelques jours après l'exclusion du gluten, l'activité ATP asique renaît, les cellules de Paneth réapparaissent, ainsi que des gouttelettes lipidiques dans la lamina propria.

Nous voyons donc que la thérapeutique d'exclusion du gluten permet une guérison durable clinique, biologique et même, dans une certaine mesure, histologique.

En ce qui concerne notre malade, la réponse au régime a été rapide et spectaculaire. La reprise de l'appétit et du poids, la diminution du nombre et du poids des selles, la réparation des troubles carentiels (aidée par une thérapeutique adjuvante), le retour à la normale des signes biologiques (en particulier taux de graisses dans les selles, FIGLU, pyruvicémie). Seule, la réparation histologique n'a pas été prouvée par une biopsie de contrôle, en raison des risques qu'elle peut faire courir. L'indocilité du sujet nous a par ailleurs permis une constatation quasi expérimentale de la rechute par abandon du régime.

L'autre intérêt de l'observation réside dans la difficulté d'établir le régime de ce malade. Si l'exclusion du gluten présente les difficultés que nous savons, la nécessité d'établir de surcroît un régime diabétique pose de délicats problèmes.

Le traitement de ce malade au cours de ses hospitalisations successives s'est établi comme suit :

Au cours de la première hospitalisation avant que le diagnostic de sprue idiopathique soit posé grâce à la biopsie jéjunale, outre bien sûr l'insuline, le malade a reçu des extraits enzymatiques, habituellement actifs dans les états d'insuffisance pancréatique exocrine, qui n'ont amené aucune modification du nombre des selles. Tout au long de cette hospitalisation, il a en outre reçu de la vitamine PP. Si l'état général s'est amélioré (en particulier en ce qui concerne le poids), cela est certainement à mettre à l'actif d'un traitement et d'un régime diabétique rigoureux et équilibré.

A la suite de la biopsie, le malade est mis au régime diabétique sans gluten, établi par le service de diététique de l'hôpital, et qui sera repris lors de la deuxième hospitalisation, en 1968.

Le repas type s'établissait ainsi :

Le matin : lait écrémé : 50 g
semoule de riz : 30 g
café ou thé (non sucré) : à volonté

A midi : Viandes (ou poissons maigres) : 150 g
Pommes de terre : 200 g
Légumes verts : 300 g
Fruits divers : 300 g
Banane : 100 g
Beurre : 10 g

Le soir : Une soupe apportant 25 g d'hydrates de carbone
Viandes : 100 g
Fromage cuit : 40 g
(ou petit suisse ou yaourt)
Pommes de terre : 200 g
Légumes : 300 g
Fruits : 200 g
Beurre : 10 g
Gâteau à la fécule : une moitié

Au total, ces trois repas apportaient 2 250 calories et 300 g d'hydrates de carbone.

En outre, il recevait : B 12 1000 gammas, une injection d'une ampoule par jour.

B 6 : 500 mg
Vitamine PP : 1 g
Protoxalate de Fe à 0, 50 : 6 comprimés.

Malheureusement, le malade une fois sorti, a abandonné le

régime et le traitement et l'amélioration de l'état général, des selles, a, nous l'avons vu, progressivement disparu.

Lors de la réhospitalisation, outre la rééquilibration hydroélectrolytique du début, le malade a été mis à une antibiothérapie non spécifique (Pénicilline : 6 000 000 d'unités, Solnicol : 2 g) pendant 15 jours, et, dès le troisième jour, dès la preuve de la bacillose au traitement antibacillaire (Streptomycine : 1, 50 g, Isoniazide : 600 mg, Trécator : 1 g).

Le régime diabétique sans gluten tel que nous l'avons décrit plus haut a été repris. Le malade a reçu en outre du Gluconate de Ca, 2 g par jour pendant 27 jours, de la Vitamine B 12 : 1 000 gammas, une injection par jour pendant un mois ; de la vitamine B1 : 200 mg, de la Vitamine C : 1 g par jour pendant un mois. L'insulinothérapie, bien sûr, était adaptée aux variations des glycosuries et glycémies.

L'état général s'est progressivement amélioré, avec reprise de l'appétit. La prise de poids a été régulière de 8 kilos au cours des six mois d'hospitalisation. Le nombre des selles s'est régularisé, leurs poids a diminué, et surtout, leur teneur en graisses est revenue aux alentours de la normale ; les signes carentiels se sont amendés.

L'amélioration sous régime sans gluten a été rapide, nette au bout de six semaines.

Après sa sortie du service, le malade n'a pas, cette fois abandonné son régime aussitôt, d'où un état général et digestif satisfaisants qui a duré plusieurs mois, contrôlé en consultation externe. Son abandon nous a à nouveau ramené le malade après une aggravation progressive des signes digestifs et une reprise évolutive de la tuberculose en rapport avec la dénutrition.

A nouveau, dans le service, puis au sanatorium, l'amélioration

fut obtenue par un régime strict.

Ces aggravations succédant à l'abandon du régime, les améliorations rapides par la reprise de celui-ci mettent bien en évidence le rôle néfaste du gluten. Elles prouvent en outre que l'on peut classer notre malade parmi les sujets répondant au régime d'exclusion.

Le traitement de réparation des carences a été prescrit là où il était nécessaire. Le malade répondant bien au régime, ni l'antibiothérapie, ni la corticothérapie n'ont été utilisées. Cette dernière était de toute façon exclue en raison du diabète.

PROBLEMES POSES PAR L'ASSOCIATION D'UN DIABETE ET D'UNE STEATORRHEE

-:-:-:-:-:-

Références bibliographiques de ce chapitre : (7) (9) (22) (30) (32) (45) (57) (58) (64) (67) (87) (89) (94) (97) (98) (100) (104) (125) (128) (129) (132) (136).

Il est possible, devant cette association, de se demander si elle est une simple coïncidence ou bien s'il existe, entre ces deux affections, une relation.

Au départ, avant que soit prouvée l'existence d'une stéatorrhée, on se trouvait en présence d'un diabétique chez lequel était apparue une diarrhée dont l'évolution, la durée, la faisait classer dans les diarrhées chroniques.

Il était alors séduisant de considérer la diarrhée comme une complication du diabète.

On sait enfin, qu'en dehors des diarrhées "banales" de causes diverses qui peuvent survenir chez le diabétique aussi bien que chez le non diabétique, existent des causes de diarrhée plus spécifiques, dont la diarrhée neurogène du diabétique.

I - DIARRHEE NEUROGENE DU DIABETIQUE

Cette entité clinique est d'étude assez récente ; la première description en a été faite en 1936 par BARGEN BOLLMAN et KEPLER (7). Il s'agissait d'une diarrhée d'étiologie indéterminée apparaissant chez certains de leurs diabétiques. Pour différencier celle-ci de la diarrhée pancréatique, ils démontrèrent l'intégrité de la sécrétion exocrine du pancréas. De plus, l'administration d'extraits pancréatiques fut sans effet.

En 1945, RUNDLESS insistait sur la fréquente association à

cette diarrhée de signes évidents d'atteinte des systèmes nerveux périphériques et autonomes. SHERIDAN et BAILEY, en 1946, attirèrent l'attention sur le fait que la diarrhée est intermittente, qu'elle est à prédominance nocturne, qu'elle est souvent accompagnée d'une incontinence anale. Ils notaient également la présence fréquente d'une neuropathie. Ils établissaient en outre la moyenne d'âge à 42 ans chez les diabétiques dont le diabète, mal équilibré, avait été découvert depuis 9 ans (étude portant sur 40 cas).

HODGES, RUNDLESS et HAMELIN (1947) augmentèrent les connaissances à ce sujet, en objectivant des désordres de la motricité du grêle au transit baryté avec des images de segmentation et des variations considérables du calibre du grêle. Ils montrèrent également l'association d'un certain degré de rétention gastrique.

BERGE et collaborateurs, en 1956, observaient également les signes déjà décrits et soulignaient, en plus, la fréquence du caractère postprandial de la diarrhée.

Elle a également été étudiée par ELLENBERG et BOOKMAN (64) (Diabètes, février 1960), M. LOCHAR en 1968 (97) (VNITRNI LEK) à l'étranger et en France par AUBERTIN, DREYFUS et collaborateurs, TUTIN, PRIGENT et DORF (128), en 1967, COHEN (45) en 1968.

Elle s'observe surtout chez l'homme, plus particulièrement chez les porteurs d'un diabète ancien (de plus de 10 ans d'évolution), mal équilibré et instable.

La fréquence est diversement appréciée ; faible si l'on se réfère à l'ensemble des diabétiques (39 cas sur 913 diabétiques au New England Deacones Hospital - 14 cas sur 1 000 diabétiques pour UZAN et DELARUELLE, cités par COHEN) (45), plus élevée si l'on se réfère aux seuls diabétiques.

atteints de neuropathie (27 cas sur une série de 125 neuropathies, pour RUNDLESS).

Outre les signes cliniques principaux que nous avons vus plus haut, cette diarrhée présente une certaine périodicité faite de périodes de rémission complète, alternant avec des poussées diarrhéiques. Les selles sont habituellement franchement liquides, montrant une flore le plus souvent banale, parfois une diminution des fibres musculaires et des graisses.

Des signes traduisant le déséquilibre du système nerveux végétatif sont souvent associés, et leur apparition est souvent contemporaine de la diarrhée, alors que les signes d'atteinte nerveuse périphérique (abolition des réflexes des membres inférieurs) précèdent la diarrhée dans la moitié des cas.

Les signes d'atteinte végétative sont le plus souvent discrets et il importe de les rechercher systématiquement. MOREL-MAROGER (104), en 1968, les décrit dans les journées de l'Hôtel Dieu. La vasomotricité, les sécrétions cutanées, le système de régulation circulatoire générale, la motilité et la sécrétion du tractus digestif, les fonctions génito-urinaires, et même le muscle irien peuvent être, selon cet auteur, affectés par cette neuropathie.

1 - Les troubles vaso-moteurs et sécrétoires des extrémités.

Ils sont fréquents : 29 fois sur 35 neuropathies diabétiques, à type de sensations thermiques gênantes de chaud et de froid, des érythèmes, des bouffées vasomotrices accompagnées de troubles de la sudation de la partie supérieure du corps.

2 - Les troubles de la régulation circulatoire générale, sous forme d'une hypotension, d'une tachycardie orthostatique, accroissent encore la ressemblance avec les troubles succédant à une sympathectomie.

3 - Les troubles urologiques et génitaux sont à type de retard de la miction, d'obligation de pousser, de faiblesse du jet. Cette vessie neurogène est très fréquente,selon les auteurs, à condition de la rechercher systématiquement. Le dépistage de ces troubles est important car ils peuvent se compliquer de surinfection. L'impuissance génitale se rencontre également assez souvent. Elle n'est tenue pour neurogène qu'après élimination d'un facteur endocrinien.

4 - Les signes de la sphère céphalique ont été également décrits en particulier, les modifications pupillaires. Des signes d'Argyll Robertson, analogues à ceux réalisés par la syphilis nerveuse, ont été observés. Des anomalies pupillaires plus discrètes sont quelques fois rencontrées.

C'est le groupement de ces signes qui doit attirer l'attention. Les examens paracliniques sont généralement négatifs en dehors d'une hypo- ou d'une achlorhydrie gastrique sous histamine.

La biopsie du grêle, dans les cas de diarrhée neurogène, a été pratiquée par certains auteurs : BERGE et collaborateurs, ELLENBERG (64), LOCHAR (97), BRIDWELL et WHITE HOUSE (32), CHAUDHURI et SAHA (43), RUBIN et collaborateurs (115). Dans tous leurs cas, il n'existe généralement aucune lésion au niveau de la muqueuse jéjunale. On sait cependant que le diabète peut donner des lésions de la muqueuse, mais qui restent toujours partielles.

La pathogénie et la thérapeutique sont l'une et l'autre discutées. GREEN (76) insiste sur le rôle de la flore microbienne intestinale anormale et sur le succès de l'antibiothérapie. En fait, un traitement actif reste à

découvrir. Le mieux que l'on puisse faire, en l'attendant, est d'essayer de bien stabiliser le diabète.

Dans le cas qui nous intéresse, il était difficile de faire rentrer les troubles digestifs dans le cadre des diarrhées neurogènes. Bien que ses selles fussent liquides, elles étaient diurnes, ne s'accompagnant jamais de ténesme. L'incontinence et la survenue post-prandiale n'ont jamais été notées.

Par ailleurs, le diabète de ce malade est de connaissance récente. Les bilans successifs à la recherche de complications du diabète ont été négatifs. Cependant, au cours de la deuxième hospitalisation dans le service du Docteur GERMAIN, on a pu noter l'abolition des rotuliens et des achilléens, des douleurs au niveau des loges antéro-externes des jambes avec un certain degré d'amyotrophie des membres inférieurs. A l'origine de ces manifestations, si le tabès était rapidement éliminé par l'absence de tous autres signes, il était presque impossible de faire la part entre ce qui était dû au diabète et ce qui était dû à l'isoniazide.

De toutes façons, la découverte de la présence dans les selles de notre malade de taux de graisses très importants, éliminait le diagnostic de diarrhée neurogène du diabétique.

Elle introduisait une possibilité étiologique possible à discuter : la pancréatite chronique à l'origine d'un diabète.

II - AFFECTIONS PANCREATIQUES CHRONIQUES ET DIABETE SUCRE

Pour BOCKUS (22), on trouve la stéatorrhée dans la moitié des cas de pancréatite chronique, mais le diabète n'existe pas obligatoirement. Pour SENDRAIL, il existe de l'hyperglycémie dans 30 à 50 %

des cas de pancréatite chronique, et de la glycosurie dans 10 à 30 % des cas. PASTERNAK trouve du diabète dans 50 % des malades ayant des calcifications pancréatiques. Dans les pancréatites chroniques, MALLET, GUY et VACHON n'ont jamais observé de diabète vrai, mais des hyperglycémies modérées variant de 1, 30 à 1, 60 g/l. Il est, pour eux, beaucoup plus rare d'observer un véritable syndrome diabétique. TUTIN, PRIGENT et DORF (128) citent une statistique des services des Professeurs DEROT et BOUR à l'Hôtel Dieu, portant sur 1 800 diabétiques. Ils retrouvent une pancréatite chronique dans 41 cas, soit 2, 2 %. SPRAGUE, à la Mayo Clinic de Rochester, n'en recense que 0, 30 %.

Nous voyons donc que statistiquement, cette association est très rare. Cette étiologie possible du diabète doit être soupçonnée en l'absence d'une obésité et du caractère familial, si fréquents dans le diabète banal.

Si on élimine les cas de diabète secondaire à des pancréatites aiguës, les affections pancréatiques chroniques susceptibles d'entraîner un diabète sont diverses : cancer du pancréas, lithiase pancréatique, kystes ou faux kystes, voire adénomes Langerhausiens... et surtout la pancréatite chronique, la plus souvent rencontrée à l'origine de cette association rare.

Dans ce dernier cas, la stéatorrhée n'est le symptome révélateur que dans 36 % des cas (soit 15 malades) alors que la découverte de calcifications pancréatiques est le symptome révélateur chez 23 malades (TUTIN, PRIGENT et DORF) (128). Cette stéatorrhée doit être recherchée systématiquement car bien souvent non signalée par le malade. Elle s'accompagne quelquefois de douleurs sous costales gauches à irradiations postérieures. L'étude biologique retrouve un déficit de la fonction exocrine du pancréas.

Chez notre malade, l'origine pancréatique possible du diabète

et de la stéatorrhée a été recherchée. Les examens paracliniques n'ont permis de mettre en évidence ni calcifications dans l'aire pancréatique à la radio, ni déficit de la fonction pancréatique, ni amylasurie ou amylasémie anormale. Le traitement à base d'extraits pancréatiques, habituellement efficace dans les affections pancréatiques, a été un échec, nous l'avons vu.

III - LES STEATORRHES DIABETIQUES

Puisqu'il était impossible d'incriminer une affection pancréatique, on pouvait faire entrer le cas de notre malade dans le groupe des stéatorrhées diabétiques, avec syndromes de malabsorption plus ou moins prononcés ; ces stéatorrhées ont été décrites pour la première fois en 1960 par ELLENBERG et BOOKMAN (64), étudiées par SUMI et FINLAY (125) en 1961, par FINLAY en 1965 (67), LOCHAR en 1968, (97).

Cette stéatorrhée, parfois importante, serait, d'après ces auteurs, la traduction d'un véritable syndrome de malabsorption. Elle n'est jamais en rapport avec une insuffisance pancréatique, ni avec aucun facteur. C'est d'autre part, une entité distincte de l'association diabète et sprue, beaucoup plus rare. Elle se rencontre électivement chez des sujets jeunes, de sexe masculin, présentant un diabète mal équilibré. Le plus souvent, la stéatorrhée est le symptome majeur. Parfois cependant, elle s'accompagne d'anémie, d'hypoprotéinémie qui la rapprochent de la sprue idiopathique.

Les rares biopsies jéjunales pratiquées n'ont pas révélé de lésions spécifiques. D'après TUTIN, PRIGENT et DORF, on peut rencontrer des lésions non spécifiques telles qu'un aplatissement léger des villosités et du revêtement épithélial, avec quelques infiltrats cellulaires au niveau de la lamina propria. Dans certains cas pourtant, on découvre une atrophie villositaire, mais nous avons vu que de telles atrophies, jamais totales, sont souvent secondaires à une affection générale, dont le diabète.

C'est dans ce cas que l'on trouve associées stéatorrhée et malabsorption. Ce qui permet, selon RUBIN, d'établir la distinction entre stéatorrhée diabétique et association diabète-sprue, et la non réponse du premier, et la bonne réponse du second au régime sans gluten.

L'étiologie de cette stéatorrhée diabétique reste discutée. Pour FINLAY (67), la contamination du grêle et de l'estomac par la flore bactérienne colique, favorisée par l'hypochlorhydrie gastrique habituelle chez les diabétiques, pourrait être un des facteurs de malabsorption. L'efficacité chez certains malades de FINLAY de l'antibiothérapie, serait pour lui une preuve de la validité de cette hypothèse.

Comme les malades de FINLAY, notre malade est un homme jeune, au diabète mal contrôlé, sans insuffisance pancréatique, présentant une stéatorrhée accompagnée d'un syndrome de malabsorption. Les signes qu'il présentait semblaient donc concorder avec ceux consignés dans la littérature, sous l'étiquette de stéatorrhée diabétique.

IV - L'ASSOCIATION DIABETE - SPRUE IDIOPATHIQUE

Ce sont les résultats de la biopsie jéjunale per orale qui nous ont amenés à abandonner également l'hypothèse précédente. Cette biopsie objectivait une atrophie totale de la muqueuse de l'intestin grêle correspondant au stade III des lésions de la muqueuse du grêle, qui, nous l'avons vu, ne se rencontre que dans la maladie coeliaque et exceptionnelement au cours de la sprue tropicale, des états d'hypogammaglobulinémie, des réticuloses malignes. On ne retrouve jamais le stade III dans la stéatorrhée diabétique. Par ailleurs, l'exclusion du gluten reste sans effet, de façon constante dans la stéatorrhée diabétique. C'est là, pour RUBIN, un critère de distinction entre stéatorrhée diabétique et association sprue idiopathique - diabète.

Si l'on s'en réfère aux résultats de la biopsie et aux critères de RUBIN, on peut donc affirmer que notre malade présente bien cette association.

Celle-ci est apparemment rare si l'on en juge par le peu de fréquence avec laquelle elle est signalée dans la littérature. Quelques uns seulement des nombreux auteurs qui se sont intéressés à la maladie coeliaque signalent cette association. Est-elle une coïncidence, ou bien existe-t-il entre ces deux maladies des corrélations ?

La littérature reste, à ce sujet, discrète et prudente. RUBIN, en 1965 (Gastroenterology, décembre 1965, vol. 49) (115), écrivait : "il est possible que l'association du diabète et de la sprue coeliaque soit plus qu'une coïncidence mais il n'y a pas de données permettant de conclure sur ce point".

VINNIK, KERN et STRUTHERS (132) dans une étude de 7 cas associant diabète et stéatorrhée (Gastroenterology, Nov. 1962), sont arrivés à la même conclusion. Parmi leurs 7 malades, un groupe de 4 présentait :

- Une biopsie de la muqueuse du grêle sensiblement normale
- L'inefficacité du régime sans gluten
- La présence d'une neuropathie diabétique.

Un groupe de trois malades présentait :

- Une atrophie diffuse de la muqueuse du grêle à la biopsie.
- Une réponse au régime sans gluten
- L'absence d'une neuropathie diabétique.

Ils concluent que les malades du premier groupe étaient atteints de stéatorrhée diabétique, et que ceux du second groupe étaient porteurs de l'association diabète - sprue idiopathique.

Ils pensent comme RUBIN et DOBBINS qu'il y a là autre chose

qu'une coïncidence et recherchent, sans les découvrir, des antécédents familiaux de diabète et de maladie coeliaque chez leurs trois malades. Ils comparent leurs découvertes avec les statistiques de THOMPSON. Cet auteur, sur une étude de 771 maladiescoeliaques,observe que la présence d'un diabète, est cinq fois supérieure chez les malades coeliaques que dans le reste de la population. RUBIN, DOBBINS et MAC DONALD, en 1965, (New England Journal of medicine, mars 1965), entreprennent une étude biopsique systématique chez les enfants, collatéraux, ascendants de malades atteints de sprue coeliaque prouvée par biopsie et réponse au régime. 207 prélèvements biopsiques furent ainsi effectués chez 96 parents de 17 malades atteints de sprue coeliaque. La lésion caractéristique de la sprue coeliaque fut retrouvée chez onze parents de six malades (enfants, parents, neveux, soeurs, etc.). Cinq des onze cas découverts par la biopsie étaient muets cliniquement, et quatre de ces cinq sujets avaient un taux de graisses normal dans les selles. Une épreuve de charge en gluten fut tentée chez cinq parents au premier degré de malades atteints de sprue coeliaque et dont le prélèvement biopsique était normal. Cette épreuve de charge a été négative, n'entraînant ni syndrome clinique, ni anomalies histologiques.

Les auteurs soulignent également que la sprue coeliaque se rencontre deux fois plus souvent chez la femme que chez l'homme.

A la suite de cette étude, les auteurs pensent que la sprue coeliaque est transmise par un gène dominant à pénétrance incomplète. Bien que la biopsie de la muqueuse de l'intestin grêle proximal soit la méthode de diagnostic la meilleure, ils supposent qu'elle est trop peu sensible pour pouvoir refléter l'action primitive du gène.

Les auteurs soulignent encore que, si la consanguinité n'est jamais retrouvée dans cette étude familiale, le diabète, là encore, est retrouvé dans la famille de quatre des malades atteints de sprue coeliaque.

Il est donc possible que la sprue coeliaque soit une tare polygénétique dans laquelle plusieurs gènes doivent être touchés pour que le syndrome clinique se manifeste. Il n'y a pas de transmission liée au sexe évidente, mais il ressort des diverses statistiques que ce syndrome se rencontre électivement dans le sexe féminin et donc que sa transmission pourrait être influencée par le sexe.

Quant au diabète sucré, de très nombreux travaux ont bien mis en évidence son caractère héréditaire, encore qu'on ne puisse affirmer s'il s'agit d'une hérédité dominante ou récessive. Certains auteurs (LAMY, FREZAL et REY) (89) retiennent l'hypothèse d'une hérédité intermédiaire. Ainsi, pour eux, le gène déterminerait, à l'état hétérozygote un diabète bénin et un diabète sévère, précoce ou tardif, à l'état homozygote. D'autres hypothèses sont possibles, en particulier celle de gènes multiples mineurs conditionnant "la capacité fonctionnelle du pancréas".

De toutes façons, il apparaît comme extrèmement probable que le diabète est génétiquement hétérogène, c'est-à-dire que tous les diabètes ne sont pas dûs à l'action d'un même gène.

Etant donné que, dans les familles de malades coeliaques on trouve des sujets dont la muqueuse est anormale aux études de prélèvements biopsiques, sans aucune traduction clinique, que d'autres présentent un taux de graisses fécales un peu élevé, sans traduction clinique, que la même maladie, enfin, puisse se rencontrer dans l'enfance, ou bien s'extérioriser seulement à un âge plus avancé, on ne peut s'empêcher de faire des rapprochements avec le diabète sucré, et de penser que, peut-être, ces deux maladies pourraient avoir des transmissions génétiques semblables ou très proches.

ADLESBERG (1), en 1959, avait déjà envisagé cette possibilité, qui disait : "par analogie avec les autres erreurs innées du métabolisme

comme le diabète, le syndrome de malabsorption peut commencer à se manifester dans le bas âge ou l'enfance, sous forme de la maladie coeliaque de l'enfant, ou plus tard dans la vie, sous la forme de la sprue tropicale ou non tropicale".

Peut-être un jour, les généticiens pourront-ils expliquer ces associations de maladies à transmission héréditaire.

En attendant, nous ne pouvons que constater leur existence.

CONCLUSIONS

-:-:-:-:-

L'observation d'un malade atteint d'un diabète grave et instable de l'adolescence et d'un syndrome de malabsorption par atrophie diffuse de l'intestin grêle avec stéatorrhée est la base de notre travail.

C'est à la lumière de cette étude que nous avons examiné les rapports entre ces deux affections.

Dans le premier chapitre, nous reprenons l'historique des malabsorptions intestinales et en particulier des sprues :

- Sprue tropicale étudiée dès 1687,

- Maladie coeliaque de l'enfant décrite par GEE en 1888 ; mise en évidence de la stéatorrhée dans cette affection par CHEADLE en 1903.

- Lésions anatomo-pathologiques de l'intestin grêle précisées surtout après 1940.

Les travaux de l'école hollandaise ont montré le rôle pathologique du gluten dans la maladie coeliaque et précisé le régime correspondant.

Parallèlement, l'étude histologique des lésions a permis de mieux comprendre les phénomènes de malabsorption.

La technique de biopsie per orale de l'intestin grêle, introduite en 1956 par Mme SHINER fut diffusée largement par RUBIN qui, en 1965 publia une statistique portant sur plus de mille biopsies. L'étude fut complétée par la microscopie électronique. DEBRAY et Collaborateurs ont pratiqué de leur côté plus de 600 biopsies représentant 2 000 prélèvements, et DUPUY, dans sa thèse inaugurale en 1968, en a précisé la technique et les résultats.

Le chapitre suivant est consacré à l'étude des stéatorrhées qui représentent le symptome majeur des malabsorptions de l'intestin grêle, mais qui relèvent aussi d'autres causes. Nous les passons en revue, ce qui nous permet de considérer tour à tour les stéatorrhées par maldigestion et les stéatorrhées par malabsorption. Ces dernières nous retiennent davantage et nous les étudions par rapport aux atteintes de la muqueuse.

C'est dans le troisième chapitre que nous reprenons, à la lumière des auteurs consultés, les problèmes pathogéniques du syndrome coeliaque et de la stéatorrhée idiopathique. Nous avons pû ainsi donner toute son importance à l'intervention du gluten dans les troubles métaboliques correspondants.

Nous avons signalé les hypothèses concernant le mode d'action du gluten, et en particulier les facteurs immunologiques mis en lumière par RUBIN.

Un rappel physiologique de l'absorption au niveau de l'intestin grêle fait l'objet du quatrième chapitre tandis que le suivant est consacré à l'étude histo-pathologique du grêle dans les syndromes de malabsorption. Nous y décrivons les lésions observées aux différents stades de l'affection. C'est dans cette partie de notre travail que nous rappelons l'intérêt des prélèvements in vivo par biopsie de la muqueuse du grêle grâce à l'appareillage de Ch. DEBRAY.

Il nous restait à retracer les différentes étapes de l'étude des anomalies de la physiologie du grêle par les examens complémentaires : radiographie, étude cytobactériologique et chimique de la stéatorrhée, épreuves d'absorption des divers métabolites, tests utilisant l'étude de métabolites intermédiaires, utilisation des radioisotopes, biopsie per orale.

C'est au septième chapitre que nous présentons l'observation qui nous a semblé justifier notre travail. Il s'agit d'un homme de 28 ans qui contracta à l'âge de 23 ans une syphilis dont le traitement fut négligé et chez qui se déclencha un diabète grave avec précoma précisément au deuxième jour du traitement par Pénicilline et Cortisone de cette syphilis en période secondaire.

Relativement équilibré par l'insuline, mais ensuite négligé, ce diabète instable donna lieu, deux ans plus tard à un épisode acido-cétosique que l'augmentation de l'insuline réussit tant bien que mal à compenser.

Cinq ans après le début apparent du diabète s'installe une diarrhée avec stéatorrhée que la biopsie de l'intestin grêle rapporte à une sprue idiopathique, après élimination d'une déficience du pancréas exocrine et d'une stéatorrhée du diabétique primitivement évoquées. C'est à cette période que nous avons l'occasion d'observer ce malade.

On constate ainsi la persistance de la positivité des réactions sérologiques spécifiques. Sous régime sans gluten et sous insuline, on obtient une parfaite amélioration tant du diabète que de la malabsorption intestinale. Mais la négligence du malade, une fois de plus, aggrave la situation. C'est dans ces conditions qu'il contracte une grave tuberculose pulmonaire, traitée à son tour au cours d'une nouvelle et longue hospitalisation. On obtient encore cette fois la compensation tant du syndrome

digestif que des lésions tuberculeuses.

Il s'agit donc en résumé d'un authentique syndrome de malabsorption intestinale par atrophie diffuse de la muqueuse du grêle avec stéatorrhée, associé à un diabète déclenché à la sortie de l'adolescence et ayant réagi très favorablement au régime sans gluten.

Nous examinons dans le chapitre suivant les relations éventuelles entre tuberculose, syphilis et diabète.

Si l'on connaît bien les rapports de ce dernier avec la première affection, qui y trouve un terrain favorable, rapports qui justifient la recherche attentive d'une tuberculose chez le jeune diabétique, il semble bien que la survenue d'une syphilis ne soit qu'une coïncidence. Tout au plus la corticothérapie mise en œuvre afin d'éviter la réaction d'Herxheimer, a pu précipiter dans l'acido-cétose ce diabète méconnu en équilibre précaire.

Au neuvième chapitre, nous reprenons l'étude clinique du syndrome de malabsorption intestinale par atrophie de l'intestin grêle chez l'adulte. Nous y développons successivement l'aspect clinique avec, au premier chef, la stéatorrhée parfois considérable et le syndrome de carence, les troubles biologiques, enfin l'évolution spontanée et sous traitement.

C'est au chapitre suivant que nous précisons le traitement, en particulier par le régime sans gluten, associé à la correction des manifestations carentielles. Nous évoquons au passage l'inefficacité des autres thérapeutiques tentées par divers auteurs.

Nous terminons notre travail par l'important problème, à nos yeux de l'association du diabète et de la stéatorrhée par atrophie diffuse de l'intestin grêle. Nous rappelons les diverses théories émises à ce sujet. Ayant évoqué au passage l'existence des diarrhées neurogènes du diabétique et l'atteinte pancréatique exocrine responsable de stéatorrhée, nous nous attachons tout particulièrement à l'apparition d'une sprue idiopathique chez un diabétique, telle que nous avons eu l'occasion de l'observer et de la décrire chez notre malade. C'est dans ces conditions que nous rappelons l'hypothèse de transmission génétique avancée par les quelques auteurs qui se sont intéressés à cette association, hypothèse à laquelle nous sommes tentés de nous rallier.

PLAN

INTRODUCTION..... 1

HISTORIQUE..... 2

MALABSORPTION-MALDIGESTION
L'atrophie diffuse de l'intestin grêle
et les stéatorrhées d'autre origine..... 7

PROBLEMES PATHOGENIQUES
concernant le syndrome coeliaque
et la stéatorrhée idiopathique..... 15

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE
de l'intestin grêle..... 20

ETUDE HISTOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE
de prélèvements de biopsie du grêle.....

METHODES BIOLOGIQUES
d'étude des syndromes de malabsorption..... 43

OBSERVATION ET EXAMENS PARACLINIQUES..... 56

INCIDENCE DE LA SYPHILIS ET DE LA TUBERCULOSE 72

ETUDE CLINIQUE
du syndrome de malabsorption intestinale par
atrophie de l'intestin grêle chez l'adulte..... 77

TRAITEMENT..... 87

ETUDE DES PROBLEMES POSES PAR L'ASSOCIATION
D'UN DIABETE ET D'UNE STEATORRHEE..... 104

CONCLUSIONS..... 116

BIBLIOGRAPHIE

Vu, le Président de Thèse

Professeur H. GEOFFROY

Vu et permis d'imprimer

Le Doyen de la Faculté Mixte

de Médecine et de Pharmacie de Reims

Professeur H. EZES

BIBLIOGRAPHIE

-:-:-:-:-

Nous ne retenons en référence que les ouvrages consultés. Pour une bibliographie exhaustive, se reporter à l'ouvrage de H. L. BOCKYS (22).

1 - ADLESBERG D. - The malabsorption syndrome. Am. J. of Dig. Dis., 1959, 4, n° 1, 8-18.

2 - ADLESBERG D., COLCHER H., WANG C. I. - Oral use of hydrocortisone in treatment of Sprue. Arch. of Int. Med., 1953, 92, n° 5, 615-627.

3 - ANDERSON C. M., FRENCH J. M., SAMMONS H., FRAZER A. C., GERRARD J. W., SURELLIE J. M. - Celiac disease gastrointestinal studies and the effect of dietary wheat flour. Lancet, 1952, 1, n° 17, 836-842.

4 - ASTRUC H. - Des diarrhées graisseuses idiopathiques à propos de 3 cas de sprue nostras. Thèse Méd. Lyon, 1951, n° 160, 116 p.

5 - AUGUSTE C., PARIS J. - Etude du liquide jéjunal dans un cas de sprue nostras. Arch. Mal. App. Dig., 1955, 44, n° 11, 1200-1207.

6 - BADENOCH J., CALLENDER S. - Le métabolisme ferrique dans la stéatorrhée. Emploi du fer radioactif dans les études sur son absorption et son utilisation. Blood, 1954, 9, n° 2, 123-133.

7 - BARGEN J. A., BOLLMANN J. L., KEPLER E. J. - Diarrhea of Diabetes and steatorrhea of pancreatic insufficiency. Pre Staff Meet Mayo Clinic, 1936, 11, 737.

8 - BATTIN J., CHAVOIX P. (Mme) - Conduite pratique du régime sans gluten chez l'enfant. Bordeaux Médical, 1968, 7, 1337-1340.

9 - BAUER M. P. A. - Les stéatorrhées pancréatiques, le diabète pancréatique et les répercussions des stéatorrhées pancréatiques sur l'organisme. Ann. Méd., 1956, 57, n° 3, 113-146.

10 - BENSON J. A. - Gastro intestinal absorption. An. Rev. of Physiol., 1966, 28, 201-226.

11 - BERGER E. - La pathologie allergique de la maladie coeliaque. Bibli. paed. (supp. Ann. Paed), 1958, fasc. 67, p. 5-55 (Revue internationale de Pédiatrie).

12 - BERNIER J.J., DHUMEAUX D., ERLINGER S., RAMBAUD J.C. - Etude clinique et biologique de l'atrophie diffuse de l'intestin grêle. Sem. des Hôp. de Paris, 1967, n° 51, 3 225-3 233.

13 - BERNIER J.J., BOGNEL C. (Mme) - Etude anatomopathologique de 7 cas d'atrophies diffuses du grêle. Sem. Hôp. Paris, 1967, 51, 3234-3 241.

14 - BERNIER J.J., BOGNEL C. (Mme) - Etude histoenzymologique de 3 cas d'atrophie intestinale. Sem. Hôp. Paris, 1967, n° 51, 3 242-3249.

15 - BERNIER J.J. - Conclusion générale d'une étude portant sur plusieurs cas d'atrophie diffuse de l'intestin grêle. Sem. Hôp. Paris, 1967, n° 51, 3 250-3251.

16 - BERNIER J.J. - Les insuffisances enzymatiques de l'intestin grêle. Rev. Prat., 1962, 12, n° 2, 175-182.

17 - BERNIER J.J. - Exploration fonctionnelle de l'intestin grêle par corps marqués. Journées Françaises de Gastroentérologie, Paris, 1961
Physiopathologie de l'intestin grêle, p. 3, 16, Masson éd.

18 - BERNIER J.J., FERRIER J.P. - Exploration fonctionnelle de l'intestin grêle. Rev. Prat., 1965, 15, n° 5, 523-535.

19 - BERNIER J.J., POLONOVSKI C. - Forum sur la malabsorption. Concours Médical, 1969, 91, n° 5, 788-797.

20 - BIDERMANN M. - Tuberculose et diabète. Associations pathologiques de la tuberculose. E.M.C., Poumons, 6 030 M 20

21 - BIDERMANN M. - Tuberculose. Ulcère gastroduodénal et gastrectomie. Associations pathologiques de la tuberculose. E.M.C., Poumons, 6 030 M 30.

22 - BOKUS H.L. - Gastroentérology (vol.), 1 964, tome II.
Malabsorption primaire p. 426-464 ; secondaire p. 464-509.
Importante bibliographie.
Ed. Sauders, Philadelphie et Londres.

23 - BOQUIEM M.Y. - Sur un cas de sprue idiopathique. Arch. des Mal. App. Dig., 1959, 48, 1422-1425.

24 - BORGSTROM B. - Studies on intestinal cholesterol absorption in the human. J. Clin. Invest., 1960, 39, 809-815.

25 - BORGSTROM B. - Digestion and malabsorption of fats. Gastroenterology. 1962, 43, 216-219.

26 - BOUCHARD R., COFFIN R., FANDRE M., RAYNAUD E. - Maladie coeliaque par troubles de la digestion du gluten. Arch. Franç. de Péd. 1959, 16, n° 1, 131-138.

27 - BOUR H. - Diabète et tuberculose. Rev. Prat., 1953, 3, n° 7, 409-416.

28 - BOUR H. - Corticosurrénale et diabète sucré. Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel Dieu, 1961, 31-40. Flammarion Ed.

29 - BOUREAU M. - Malabsorptions par exérèse chirurgicale du grêle. La Rev. Prat., 1965, 15, n° 5, 609-617.

30 - BOYER Ph., ANDERSEN D.H. - Genetic study of celiac disease, incidence of celiac disease, gastrointestinal disorders and diabètes in pedigrees of children with celiac disease. A M A J dis. Child, 1956, 91, 131-137.

31 - BRETON A., VANDENDORF F., DUBOIS O. - L'effet pathogène du gluten au cours de la maladie coeliaque : déficit enzymatique ou réaction allergique. Pédiatrie, 1959, 14, n° 1, 5-20.

32 - BRIDWELL T., WHITEHOUSE F.W. - Per oral jejunal biopsy in a patient with diabetic steatorrhea ; a case report. Diabetes, 1961, 10, n° 1, 58-59.

33 - BUTTER WORTH C.E., PEREZ SANTIAGO E. - Les biopsies dans la sprue. Ann. of Int. Med., 1958, 48, n° 1, 8-29.

34 - CARCASSONNE Y. - Traitement de la sprue et des stéatorrhées. Marseille Med., 1958, n° 5, 459-462.

35 - CAROLI J., JULIEN C. - La maladie de Whipple, conception actuelle de sa cause, de son diagnostic et de son traitement. La Rev. Prat., 1965, 15, n° 5, 599-606.

36 - CATHALA J., POLONOVSKI C., DEMASSIEUX (Mme), TISON C. - Maladie coeliaque et intolérance au gluten des farines de blé et de seigle. Presse Méd., 1958, 86, n° 9, 173-176.

37 - CATTAN D., DEBRAY C., JORI J.P., MARCHE C. (Mme) - Réflexions sur la régulation de l'absorption martiale ; une théorie. Soc. Nat. Fr. de Gastr. Ent., 10 janvier 1966, Arch. Franç. Mal. App. Dig., 1966, 55, 233.

38 - CATTAN D., DEBRAY C., CRABBE P.A., SELIGMANN M., MARCHE C. (Mme), DANON F. - Duodénojéjunite infectieuse chronique avec atrophie villositaire subtotale et stéatorrhée réversible par antibiothérapie prolongée - Ostéomalacie révélatrice - Carence isolée en alphaglobulines sérique et salivaire. Etude histologique et immunohistochimique des muqueuses digestives. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1966, 117, n° 3, 177-196.

39 - CATTAN D., DEBRAY C., JORI J.P. MARCHE C. (Mme) - Le stock martial des villosités duodénojéjunales. L'absorption martiale vue par l'histologie. Nouv. Rev. Franç. d'Hémato., 1967, 7, 259.

40 - CATTAN R. - Les stéatorrhées. Presse Méd., 1955, 63, n° 43, 903-904.

41 - CERF M., DUPUY P. - Syndrome d'atrophie du grêle de l'adulte. Vie Méd., 1968, 49, 1267-1282.

42 - CHAPTAL J., JEAN R., DOSS A. (Mme), BONNET H., CRASTES de PAULET (Mme) - Syndrome et maladie coeliaque : à propos de 11 observations. Montpellier Med., 1957, 52, n° 1, 61-62.

43 - CHAUDHURI R.N. et Coll. - Jejunal mucosa in malabsorption syndrome. J. Indian Med. Ass., 1963, 41, 427-432.

44 - CLEMENT G. - La digestion et l'absorption des graisses. J. Physiol. Paris, 1964, 56, 111-192.

45 - COHEN A. - La diarrhée chez le diabétique. La clinique. 1969, 69, n° 653, 203-208.

46 - COOKE W.T. - Maladie coeliaque de l'adulte et des autres troubles liés à la stéatorrhée. Brit. Med. J., 1958, n° 5091, 261-265.

47 - COOPER H., LEVITAN R., FORDTRAN J.S., INGELFINGER F.J. - A method for studying absorption of water and solute fromthe human small intestine. Gastroentérology, 1966, 54, n° 1, 783-787.

48 - COUTURIER D. - Quand peut-on parler de diarrhée d'origine nerveuse ? Vie Med., 1968, 49, 1319-1330.

49 - CRABBE P.A., HEREMANS J.F. - Selective IgA deficiency with steatorrhea, a new syndrome. Am. J. of Med., 1967, 42, 319-326.

50 - CRANE R.K. - Hypothesis for mechanism of intestinal activ transport of sugars. Fed Proc., 1962, 21, n° 3, 891-895.

51 - CRANE R.K. - Studies on the mechanism of the intestinal absorption of sugars. Biochim. Biophys. Acta, 1965, 102, n° 2, 467-477.

52 - CRANE R.K. - Enzyme and malabsorption. A concept of brush border membrane disease. Gastroenterology, 1966, 50, n° 2, 254-262.

53 - DEBRAY C., CERF M. - Diagnostic clinique et biologique des malabsorptions d'origine intestinale. La Rev. du Prat., 1965, 15, n° 5, 537-554.

54 - DEBRAY C., LEYMARIOS J. - Les états de malabsorption intestinale d'origine mésentérique. La Rev. du Prat. 1965, 15, 619-628.

55 - DECOURT J. - Les insuffisances surrénales. E.M.C. Glandes endocrines. 100 15 A 10.

56 - DEREUX J., DEREUX J.F. - Syphilis médullaire. E.M.C. Neu. 17 072 A 10.

57 - DEROT M., MOREL MAROGER A. - Complications nerveuses du diabète. Colle ction médico-chirurgicale à révision annuelle, Neuro. p. 276, mise à jour, ed. médicales Flammarion.

58 - DETTWYLER W. - Le diabète des pancréatopathies. Sem. des Hôp. de Paris, 1964, 40, n° 29, 1676-1682.

59 - DI SANT'AGNESE P.A. - Intestinal malabsorption. Nelson Textbook of Ped. 1964, p. 20, Saunders Ed.

60 - DORF G. - L'intolérance au gluten de l'adulte. La Rev. de Med., 1967, 8, n° 23, p. 1 139, 1 146.

61 - DUBARRY J.J. - La sprue tropicale. La Rev. du Prat., 1965, 15, n° 5, 589-596.

62 - DUCHIER J. - Exploration fonctionnelle de l'intestin grêle. La Vie Méd., 1968, 49, 1 233-1264.

63 - DUPUY P.J.C. - Biopsie de la muqueuse jéjunale ; état normal et atrophie villositaire ; corrélation avec l'absorption normale et pathologique. Thèse Paris, 1968, n° 401, Dactylographie. 154 p.

64 - ELLEMBERG M., BOOKMANN J.J. - Diabetic diarrhea with malabsorption syndrome. Diabetes., 1960, 9, n° 1, 14-19.

65 - ETIENNE M. - Physiologie de l'absorption intestinale des glucides et de leur élimination. La Rev. du Prat., 1965, 15, n° 14, 1839-1857.

66 - FERRIER J.P., BONFILS S. - Etat actuel de la physiologie de l'absorption de l'intestin grêle. La rev. du Prat., 1965, 15, n° 5, 507-521.

67 - FINLAY J.M. - Gastro-intestinal complications of diabetes. Diabetes, 1965, ch 41, 563-585 (excerta médica foundation)

68 - FONTAN A., BATTIN J., ALBERTY J., DAINCIART A. - A propos de 12 cas d'intolérance au gluten ; importance diagnostique du test au D xylose. Bordeaux médical, juil 1968, n° 7, 1329-1336.

69 - FORDTRAM J.S., DIETSCHY J.M. - Water and electrolyte movement in the intestin. Gastroentérology, 1966, 50, 263-285 (84 réf. Bib.)

70 - FRAZER A.C. - On the significance of mucosal damage Intestinal Biopsy. Ciba Foundation, n° 14, p. 55. Brown and Co ed., Boston, 1962.

71 - FRENCH J.M., HAWKINS C.F. - The gluten free diet in idiopathic steatorrhea. Med. Clin. N. Amer., 1957, 41, 6, 1585-1596.

72 - FRENCH J.M. - Le traitement des stéatorrhées par les antibiotiques. Journées Françaises de gastroentérologie, Paris, 1961, Physiopathologie de l'intestin grêle, p. 150-162. Masson Ed.

73 - FROELICH A.L., STANDAERT L.O. - Traitement des stéatorrhées par les corticostéroïdes. Journées Françaises de gastroentérologie, Paris, 1961. Physiopathologie de l'intestin grêle, Masson Ed., 163-175.

74 - GEE S. - On celiac affection. St Barth Hosp. Rep. 1 888, 24, 17.

75 - GIRARD M., BEL A. - La sprue nostras et les stéatorrhées idiopathiques d'origine intestinale. La Rev. du Prat., 1965, 15, n° 5, 577-587.

76 - GREEN P.A. - Les syndromes de malabsorption d'origine entérique. Gastroentérology, 1959, 36, n° 1, 102-110.

77 - HARRIS O.D., COOKE W.T., THOMPSON H., WATERHOUSE J.A.H., Maligancy in adult celiac disease and idiopathie steatorrhea. Am. J. Med., 1967, 42, 6, 899-912.

78 - HIMES H.W., ADLESBERG D. - Les altérations de l'intestin grêle dans la sprue idiopathique. Observations biopsiques et autopsiques. Gastroenterology, 1958, 35, n° 2, 142-153.

79 - HINDLE W., CREAMER B. - Clinical picture accompanying a flat small intestinal mucosa. Brit. Med. J. 1965, 2, 458-459.

80 - JEFFRIES G.H., SLEISENGER M.H. - Gluten and the pathogenesis of celiac disease. Annals of Int. Med., 1964, 60, n° 4, 705-708.

81 - JIMENEZ DIAZ C., MARINA-FIOL C., ROMEO J.M. - L'absorption, la secrétion et le déséquilibre de la flore intestinale dans l'étiopathogénie des stéatorrhées primitives. Arch. Mal. App. Dig., 1959, 48, 11, 1294-1 304.

82 - KEEVER J.C., CHEARS W.C., RUFFIN J.M. - Further observation on the gluten free diet. Am Pract and digest Treat. 1958, 9, n° 1, 74-76.

83 - KLOTZ H.L., AVRIL J., ZILBERSTEIN - Interprétation et traitement d'une hypocalcémie chronique au cours d'une sprue nostras. Guérison de la sprue par les vitamines du groupe B. B.M. Soc. Med. Hôp. Paris, 1958, 74, n° 9-10, 237-243.

84 - KURT J., ISSELBACHER K.J. - Biochemical aspect of fat absorption. Gastroenterology, 1966, 50, n° 1, 78-82.

85 - LAFITTE - Malabsorptions et maladie de Whipple. Sem. Hôp. Paris, 1967, 43, n° 25, 1690-1700.

86 - LAMBERT R., ANDRE G. - Le syndrome de malabsorption. EMC, Est. Int., 9 054 A 10.

87 - LAMBLING A, BERNIER J.J., BOUVRY M. - Définition et classification des diarrhées. La Rev. du Prat., 1962, 12, n° 2, 115-123.

88 - LAMBLING A., BERNIER J.J. - Analyse critique du syndrome de malabsorption. La Rev. du Prat., 1962, 12, n° 2, 169-174.

89 - LAMY M., FREZAL J., REY J. - Hérédité du diabète sucré. Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel Dieu, 1961, 5-15. Flammarion Ed.

90 - LAMY M., NEZELOF C., JOS J.C., FREZAL J., REY J. - La biopsie de la muqueuse intestinale chez l'enfant. Premiers résultats d'une étude de syndromes de malabsorption. Presse Med. de France, 1963, 71, n° 25, 1 267-1 270.

91 - LASTER, INGELFINGER - Aspect of function and disease of the small intestine mucosa. New England J. Med., 1961, 264, 1 138-1 148.

92 - LE QUINTREC Y., BERNIER J.J., LAMBLING A. - Sécrétion et absorption de l'eau et des électrolytes par l'intestin. Path. Biol., 1966, 14, 103-131.

93 - LESTER - Intestinal absorption of bile pigment. J. Clin. Invest., 1965, 44, 722-730

94 - LESTRADET H., JEZEQUEL C. - Complications du diabète sucré. E.M.C. Gl., 10 508 B 20, p. 7.

95 - LEVRAT M., GRANDMOTTET P. - Les stéatorrhées. E.M.C. Est. Int., 9 054 C 10.

96 - LITTMAN A., HAMMOND J.B. - Diarrhea in adults caused by deficiency in intestinal disaccharidase. Gastroenterology, 1965, 237-249.

97 - LOCHAR M. et Coll. - Diabetic enteropathis. Vnitrn Lek, 1968, 14, 21-26.

98 - MAC DONALD W.C., DOBBINS W.O., RUBIN L.E. - Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestin. New Eng. J. Med., 1965, 272, 448-455.

99 - MAINGUET P. et Coll. - Etude de l'absorption du glucose chez l'homme. Acta Gastro. Ent. Belg., 1966, 29, Fasc. 3, 261-270.

100 - MALINS J.M. - Diabetic diarrhea. Curr. Med. Drugs, 1963, 4, 6-14.

101 - MARCHE C. (Mme) - Etude de la muqueuse de l'intestin grêle au moyen de la biopsie par sonde orale. Vie Méd., 1966, 47, 721-740.

102 - MIGNOT R. - Tuberculose pulmonaire. Prophylaxie par l'hygiène générale. E.M.C. Poumons, 6 039 A 60.

103 - MODIGLIANI R. - Physiologie de l'absorption intestinale. Le concours médical, 1967, supplément au n° 50 (entièrement consacré à cette étude)

104 - MOREL-MORAGER A. - Les neuropathies végétatives du diabète sucré. Journées de diabétologie de l'Hôtel Dieu, 1968, 73-79, Flammarion Ed.

105 - OLIVER-PASCUAL M.E. - Sprue non tropicale et syndromes diencéphalo-hypophysaires. Arch. Mal. App. Dig., 1959, 48, 1 415-1 421.

106 - PADYKULA H.A., STRAUSS E.W., LADMAN A.J., GARDNER F.H. - A morphologic and histochimical analysis of the human jejunal epithelium in non tropical sprue. Gastroenterology, 1968, 54, n° 4, 802-805.

107 - PEQUIGNOT G. - Indications et réalisation du régime sans gluten. La Rev. du Prat., 1963, 13, n°9, 989-995.

108 - PERRET L. - Considération on pulmonary tuberculosis in diabetics. Acta Tuberc. Scand., 1964, 45, 154-160.

109 - PINK I.J., CREAMER B. - Response to a gluten free diet of patients with the celiac syndrom. Lancet, 1967, 1, 7485, 300-304.

110 - PINK I.J., CREAMER B. - Paneth Cell deficiency. Lancet, 1967, 1, 7485, 304-306.

111 - POLONOWSKI - Syndrome coeliaque de l'enfant. La Rev. du Prat., 1965, 15, n° 5, 557-575.

112 - PORCHER P., CHENDEROVITCH J. - La radiologie de l'intestin grêle au cours des diarrhées graisseuses idiopathiques. Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, n° 72, 3 720-3 739.

113 - RUBIN C.E. - Celiac disease and idiopathic sprue some reflections on reversibility gluten and the intestin. Gastroenterology, 1960, 39, 260-261.

114 - RUBIN C.E. - Electron microscopic studies of triglycérides absorption in man. Gastroenterology, 1966, 50, n° 1, 65-77.

115 - RUBIN C.E., DOBBINS W.O. - Peroral biopsy of the small intestin. A review of its diagnostic usefulness. Gastroenterology, 1965, 49, n° 6, 676-690. Importante bibliographie.

116 - RUBIN C.E., BRANDBORG I.L., FLICK A.L., PHELPS P., PARMENTIER C., VAN NIEL S. - The effect of repeated wheat instillation into the proximal ileum of patients on a gluten free diet. Gastroenterology, 1968, 54, n° 4, 793.

117 - RUBIN C.E., BRANDBORG I.L., PHELPS P.C., TAYLOR H.C. - The apparent indentical and specific nature of the duodenal and proximal jejunum lesion in celiac disease and idiopathic sprue. Gastroenterology, 1968, 54, n° 4, 798-802.

118 - RUBIN W., FAUCI A.S., SLEISENGER M.H., JEFFRIES G.H. - Immunofluorescent studies in adult celiac disease. J. Clin. Invest, 1965, 44, n° 3, 475-485.

119 - SAMLOFF M., DAVIS J.S., SCHENK E.A. - Clinical and histochemical study of celiac disease before and during a gluten free diet. Gastroenterology, 1965, 48, n° 2, 155-172.

120 - SARLES H., DELMONT J., TARANGER P. - Exploration fonctionnelle par les corps marqués. Journées Franç. de Gastro. Entérol., Paris 1961, 3-16.
Physiopathologie de l'intestin grêle. Masson Ed.

121 - SAUNDERS S. S., ISSELBACHER K. J. - Intestinal absorption of amino-acides. Gastroenterology, 1966, 50, n° 4, 586-595.

122 - SCHWARTZ M. K., SLEISENGER M. H., PERT J. H., ROBERTS K. E., RANDALL H. T., ALMY T. P. - Effect of a gluten free diet on fat, nitrogen and mineral metabolism in Patients with Sprue. Gastroenterology, 1968, 54, n° 4, 791-792.

123 - SHINER M. (Mme) - Importance diagnostique de la biopsie par voie orale de l'intestin grêle dans diverses formes de stéatorrhée. Journées françaises de gastroentérologie, Paris, 1961, 45-54. Physiopathologie de l'intestin grêle, Masson Ed.

124 - SCUDAMORE H. H., MAC CONAHEY W. M., PRIESTLEY J. T. - Sprue non tropicale et adénome langerhansien fonctionnant. Ann. of Int. Med., 1958, 49, n° 4, 909-917.

125 - SUMY S. M., FINLAY J. M. - On the pathogenesis of diabetic steatorrhea. Ann. of Int. Med., 1961, 55, n°6, 994-997.

126 - TAYLOR R. M., WIGHTMAN J. R. - L'absorption de glucose par le duodénum chez les malades atteints de stéatorrhée. Am. J. Med. S., 1952, 224, n° 2, 190-193.

127 - TOWNLEY R. R. W., CASS M. H., ANDERSON C. M. (Mme) - Small intestinal mucosal patterns of celiac disease and idiopathic steatorrhea sun in other situations. Gut. 1964, 5, 51, 51-55.

128 - TUTIN M., PRIGENT M., DORF G. - Les diarrhées chez le diabétique. La Rev. de Méd. 1967, n° 17, 889-891.

129 - VACHON A., LEJEUNE E., GRIVET A. - Les stéatorrhées en dehors de la sprue. Rev. Lyon Med., mai 1954, 3, n° 10, 399-413.

130 - VACHON A. LEJEUNE E., ASTRUC H. - La sprue essentielle. Rev. Lyon Med., 1954, 3, n° 10, 383-398.

131 - VESIN P. - Diarrhées subaiguës et chroniques de l'adulte par atteinte de l'intestin grêle. La Clinique, 1969, 64, n° 653, 191-195.

132 - VINNIK I. E., KERN J. F., STRUTHERS J. E. - Malabsorption and the diarrhea of diabetes Mellitus. Gastroenterology, 1962, 43, n° 5, 507-520.

133 - VOLWILER W. - Les syndromes de malabsorption gastro-intestinale. Am. J. Med, Août 1957, 23, n° 2, 250-263.

134 - WARTER J., METAIS P. - Journées françaises de Gastroentérologie, Paris, 1961, Physiologie de l'intestin grêle, Masson Ed.

135 - WEIJERS H.A., VAN DE KAMER J.H. - Celiac disease and wheat sensitivy. Pediatrics, 1960, 25, 127-133.

136 - WRUBLE L.D., KALSER M.H. - Diabetic steatorrhea - A distinct entity. Am. J. Med. 1964, 37, 118-129.